

Zur Genese menschlicher Mißbildungen
unter besonderer Berücksichtigung
der Derivate des ersten Visceralbogens

von

Roswith Elisabeth Seel
aus Erlangen

1965

1965 № 133

Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen,
Direktor: Prof. Dr.med. A. Windorfer

Zur Genese menschlicher Mißbildungen
unter besonderer Berücksichtigung der Derivate
des ersten Visceralbogens.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Roswith Elisabeth Seel
aus Erlangen.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät Erlangen.

Dekan: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Keidel

Referent: Prof. Dr. med. Otto Hövels

Correferent: Prof. Dr. med Adolf Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juni 1965

P A R E N T I B U S

D. D. D.

Das Thema der vorliegenden Arbeit geht auf eine Anregung von Herrn Professor Dr. Otto H ö v e l s zurück. Dabei war es zunächst abgesehen auf eine genaue Bestimmung der teratogenetischen Terminationsperiode der Mißbildungen des ersten Visceralbogens.

Im Laufe der Untersuchung erwies es sich jedoch als zweckmäßig und sachgerecht, dieses weitergehende Ziel einstweilen zurückzustellen und einer späteren Bearbeitung vorzubehalten, zunächst aber einmal nach den Grundlagen für eine solche Untersuchung, nämlich nach der Ätiologie von Mißbildungen überhaupt und insbesondere von Mißbildungen der Derivate des ersten Visceralbogens unter Heranziehung des darüber verfügbaren Materials zu fragen.

Das soll in der vorliegenden Arbeit geschehen sein, an der Herr Professor Dr. H ö v e l s durch Rat, förderliche Kritik und viel Geduld einen Anteil hat, für den ich ihm an dieser Stelle meinen aufrichtigen und bleibenden Dank aussprechen darf.

Zur Genese menschlicher Mißbildungen
unter besonderer Berücksichtigung der Derivate
des ersten Visceralbogens.

I n h a l t

Zur Einführung	Seite 1
Zur causalen Genese	4
I. Allgemeine Mißbildungsätiologie	4
1. Hereditäre Ursachen	5
2. Neumutationen	5
3. Somatische Mutationen frühester Entwicklungsstadien	7
4. Chromosomenaberrationen	8
5. Exogene Noxen	9
6. Autonomie und Synergismus der einzelnen ätiologischen Faktoren	13
II. Spezielle Ätiologie der Mißbildungen des ersten Visceralbogens	16
1. Genbedingte Störungen der Visceral- bogenregion	17
2. Neumutationen	20
3. Somatische Mutationen	21
4. Chromosomenaberrationen und Visceralbogenmißbildungen	21
a) Turner-Syndrom	22
b) Trisomie-D-Syndrom	23
c) Trisomie-E-Syndrom	34
d) Oral-Facial-Digital-Syndrom	41
5. Exogene Noxen und Visceralbogen- mißbildungen	47
6. Das Zusammenspiel der einzelnen ätio- logischen Momente in der Genese der Visceralbogenmißbildungen	53
Zusammenfassung	55
Literaturverzeichnis	56

Zur Genese menschlicher Mißbildungen
unter besonderer Berücksichtigung der Derivate
des ersten Visceralbogens.

Die größte Anteilnahme der Mitmenschen an der Krankheit eines anderen - sei es ein inneres Erschrockensein, sei es nach außen sich entladender Spott, sei es reines Mitgefühl - dürfte sich auch heute noch dann regen, wenn diese Krankheit mit einer Entstellung des Angesichtes einhergeht.

Modernes Aufgeklärtsein, nüchterner Realismus haben im allgemeinen den Mißbildungen wie den Krankheiten das Numinose oder Dämonische, das ihnen in früheren Zeiten eigen zu sein schien, genommen - und eine Spur dieses Erschreckens vergangener Jahrhunderte vor dem Unbegreiflichen - man denke an den Morbus sacer - ist wohl nur geblieben im Gefühl, etwas Monströsem, einem $\pi\epsilon\iota\varsigma$ zu begegnen, wenn eben die gewohnte Ausdrucksfähigkeit, die Gestalt eines Gesichtes gestört oder zerstört ist.

Es soll nun nicht von der Vielzahl der destruierenden Erkrankungen, die auch das Gesicht befallen können, gesprochen werden - etwa der Lepra oder dem Xeroderma pigmentosum, der Akne rosacea, dem Lupus oder den Carcinomen -, auch nicht von der ganzen, vollständigen Reihe craniofacialer Mißbildungen soll im folgenden die Rede sein (Dureux; Lund). Vielmehr ist Aufgabe dieser Arbeit, sich mit der Genese speziell der Mißbildungen des ersten Visceralbogens zu befassen.

Dem ersten Visceralbogen entstammen Gaumenbein, Oberkiefer und Jochbein, die auf den Oberkieferfortsatz zurückgehen, sowie Mandibula, Hammer und Amboß, die sich aus dem Unterkieferfortsatz des ersten Visceralbogens entwickeln.

Derivate des zweiten, bisweilen bei Mißbildungen des ersten ebenfalls in Mitleidenschaft gezogenen Visceralbogens sind Steigbügel, Griffelfortsatz und das kleine Horn des Zungenbeins. Bei Schäden im Bereich der ersten Visceralfurche ist häufig das aus Mesenchym der Umgebung des ersten und zweiten Visceralbogens gebildete äußere Ohr mitbetroffen. Aus der äu-

Beren Kiemenfurche gehen der äußere Gehörgang und das Trommelfell hervor; der inneren Schlundtasche entstammen Paukenhöhle und Tube. (Hövels 1953 a)

Als typische Krankheitsbilder im Rahmen der Mißbildungen des ersten Visceralbogens gelten die Otocephalie und die vor genau zwei Jahrzehnten, im Jahre 1944, von Franceschetti und Zwahlen aus der Menge der Gesichtsmißbildungen hervorgehobene Dysostosis mandibulo-facialis (im folgenden abgekürzt: Dmf.); damit war die Dmf. von der Ebene eines Zufallssyndroms als welches sie bereits früher, erstmalig wohl von Thomson 1846 (Thier 1958/9), beschrieben worden war - auf die Stufe eines charakteristischen Anomaliekomplexes erhoben. Zur Kennzeichnung dieses Komplexes dient - neben der typischen Physiognomie - die Tatsache, daß sämtliche Abkömmlinge des ersten Visceralbogens betroffen und Derivate des zweiten Kiemenbogens und der ersten Visceralfurche mitbeteiligt sind (Brocher und Klein; Plester; v. Verschuer). Schon Virchow hatte für den Symptomenkomplex einen übergeordneten, den Visceralbogen einschließenden Störungskreis vermutet. Da diese typische Kombination von Mißbildungen demnach zu Recht bereits von Debusmann als "Syndrom des ersten Visceralbogens" bezeichnet wurde, ist es legitim, sie im Rahmen der übrigen, Derivate des ersten Visceralbogens in isolierter oder kombinierter Form betreffenden Mißbildungen zu behandeln und ihnen mit diesen allein schon auf Grund der Morphologie eine Sonderstellung im weiten Bereich der Mißbildungen des Kopfes einzuräumen.

Es sollen hier also vorwiegend Fehlbildungen erörtert werden, die entweder isoliert jeweils Maxilla, Jochbein, Ohr und Mandibula betreffen oder diese Bezirke in den mannigfaltigsten Kombinationen an einem Fehlbildungsmuster beteiligen.

Die Trennung in isolierte und kombinierte Formen ist dabei rein formal. Kombinierte, also mehrere Bezirke betreffende Mißbildungen sind in den mannigfachsten Zusammenstellungen möglich, also Ohr-Unterkiefer, Ohr-Jochbein, Ohr-Oberkiefer, Jochbein-Unterkiefer, Jochbein-Oberkiefer und schließlich Ohr-Jochbein-Kiefer-Mißbildungen ohne oder mit Lidanomalien, wie der Schrägstellung der Lidachsen.

Vertreter der zuletzt genannten Gruppe ist eben die Dmf. Dieses typische Syndrom ist demnach nur ein charakteristischer klinischer Typus unter einer großen Zahl formal gleichartiger Gesichtsmißbildungen (Hövels 1953 a).

Kombinationen von Unterkiefer-Jochbein-Mißbildungen mit zusätzlichen Lidanomalien können zu einer Abortivform der Dmf. führen. Die Verbindung von Oberkiefer-Jochbein-Fehlbildungen mit antimongoloidem Lidspaltenverlauf verursacht ebenfalls ein charakteristisches Bild, das 1960 von Peters und Hövels beschrieben und in Analogie zur Dmf. als Dysostosis maxillo-facialis bezeichnet wurde. Auch wurden Patienten beobachtet, die zwar kombinierte Kiefer- und Jochbeinmißbildungen aufwiesen, denen die Lidanomalien jedoch fehlten (Zweymüller und Stur).

Innerhalb des Rahmens der Dmf. zeichnen sich nach Beobachtungen der letzten zwanzig Jahre noch einige weitere, offenbar seltener vorkommende, charakteristische Symptomenkomplexe ab. Die Syndrome sind zusammengestellt bei Thier (1959). Zusätzlich heranzuziehen sind die Arbeiten von Brocher und Klein; Nager und de Reynier; Waardenburg 1951; Schachter; Weyers und Thier; Hövels 1957 a; Wollensak, Fleischer-Peters und Hövels, sowie Kittel und Fleischer-Peters.

Einen eigenen Rang innerhalb der Visceralbogenmißbildungen schließlich nimmt die Otocephalie ein; dabei kann die Mandibula bis zur völligen Aplasie reduziert sein, womit im Extremfalle die mediane Verschmelzung beider Ohranlagen verbunden ist.

Der erste Abschnitt der vorliegenden Untersuchung wird sich mit den möglichen Ursachen menschlicher Mißbildungen überhaupt, ein zweiter dann speziell mit der Ätiologie eben der Visceralbogenmißbildungen befassen.

Zur causalen Genese.

I. Allgemeine Mißbildungsätiologie.

Zu Beginn dieser Arbeit, die sich dem Thema entsprechend hauptsächlich mit der Ätiologie der Fehlbildungen des ersten Kiemenbogens beschäftigen soll, mag es gestattet sein, die in der Einleitung eben um diese Mißbildungsgruppe gezogenen Grenzen zu überschreiten und nach den Ursachen zu fragen, welche in der Lage sind, Mißbildungen im weitesten Sinne hervorzurufen, also angeborene "Veränderungen der Funktion oder der Struktur" zu bewirken, indem sie störend in den normalen Ablauf "der Ontogenese eines oder mehrerer Organe oder Organsysteme oder des ganzen Körpers" eingreifen (Werthemann 1963). Es kommt dabei ein ganzes Spektrum ursächlicher Faktoren ins Blickfeld. Die einfache Gliederung in endogene und exogene Fehlbildungen ist als nahezu selbstverständlich zum großen Teil bereits in der Terminologie der Mißbildungsforschung vorausgesetzt (Goerttler; Soergel; Thalhammer 1953). Dieser Zweiteilung der Ätiologie stehen jedoch Vorschläge für eine weitere Aufgliederung zur Seite. Fanconi z.B. nennt als mögliche Ursachen Heredität, chromosomale Aberration oder exogene Schädigung des Embryo, während Grebe unterscheidet zwischen Mißbildungen, deren Ursache in einer krankhaften Erbanlage oder im Plasma der mütterlichen Eizelle liegt, und den Phänokopien: Er versteht darunter Entwicklungsstörungen, die durch mechanische oder chemische Einwirkungen auf die frühe Embryonalentwicklung entstanden sind, und erblich vorkommende schwere, meist letale Mißbildungen imitieren.

Um einen Überblick über die Skala der verschiedenen Möglichkeiten zu erhalten, soll zunächst die Vielfalt der möglichen Ursachen aufgezeigt und erst nach dieser Aufstellung die Frage behandelt werden, ob und wie weit diesen Einzelfaktoren Autonomie zukommt, ob nicht ihre Isolierung im Grunde utopisch ist, oder allgemeiner und weniger präjudizierend formuliert: wie diese einzelnen *causae* sich zu- und untereinander verhalten.

1. Hereditäre Ursachen.

Bei zahlreichen Mißbildungen ist familiäre Belastung nachweisbar - ein Causalzusammenhang zwischen abnormem Genotyp und dem betreffenden Mißbildungssyndrom liegt also auf der Hand, diese angeborenen Mißbildungen sind erblich. "Das bedeutet, daß definierte Phasen der Ontogenese unter dem lenkenden und bestimmenden Einfluß von Erbfaktoren ablaufen. Ebenso wie andere erbliche Eigenschaften können Mißbildungen dominant und rezessiv vererbt werden. Dabei können u.U. die Ausprägungshäufigkeit (Penetranz), sowie der Ausprägungsgrad (Expressivität) wechseln" (Hövels 1957 a).

2. Neumutationen.

Als Mutationen bzw. Idiovariationen werden Änderungen im Gefüge des Idioplasmas (im Gegensatz zum Cytoplasma) bezeichnet (Baur, Fischer und Lenz). Jede Änderung des Erbgutes beruht auf einer solchen Mutation; v. Verschuer trennt die Genmutation von Chromosomenmutationen und Genommutationen. Hier soll zunächst von der Gruppe der Genmutationen gesprochen werden. Aus dem Gesagten geht bereits hervor, daß die erblichen Eigenschaften, welche zu einer Mißbildung führen, zu einem früheren Zeitpunkt durch eine Mutation ausgelöst wurden. Die Frage, weshalb Mutationen mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Verschlechterung der Erbsubstanz führen, hat Hadorn ausführlich behandelt; er legt dar, wie im Genom jeder Art die positiven Ergebnisse zahlloser, in Jahrmillionen durchgeführter "Mutationsexperimente" verankert sind. Ein solches in der Normal- oder Wildform vorliegendes Sortiment von Erbfaktoren ist demnach so weit "durchexperimentiert", daß neue und zufällige Änderungen nur relativ selten tragbar sind oder gar vorteilhafte Folgen haben können. Eine Art wird aber nur dann ihre Anpassungsfähigkeit an Umweltänderungen bewahren, wenn mit der Erbsubstanz ständig weiterexperimentiert wird. Unter diesem Aspekt sind Letalfaktoren und auf Neumutation beruhende Mißbildungen als jene unvermeidlichen Tribute aufzufassen, die jeder Organismus zu leisten hat, bei dem die Plastizität der Erbsubstanz gewahrt werden soll.

Daß solche "Spontanmutationen" immer wieder möglich sind, ist keine neue Erkenntnis, und es ist bekannt, daß sorgfältige Berechnungen der Mutationsrate schon vor Jahrzehnten durchgeführt wurden. Neueren Datums dagegen sind Überlegungen, die sich mit den Folgen artifizieller Mutationen auseinandersetzen.

So kann durch Strahlung eine Mutation ausgelöst werden, welche biochemisch wahrscheinlich auf einer Veränderung in der Molekularstruktur der Desoxyribonucleinsäure (DNS) beruht (Götz; Klebanow und Hegnauer 1951; Tough u.a.). Es ist allerdings unwahrscheinlich, daß solche Genveränderungen bereits in der Folgegeneration phänotypisch manifest werden.

Radiogene Mutationen scheinen überwiegend rezessiv vererblich zu sein und eine Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses, wie sie z.B. in Japan als Atombombenfolge festgestellt wurde, ist die einzige bisher faßbare Erscheinungsform der genetischen Strahlenschädigung, die infolge ihres Angriffsortes am unpaarig angelegten Geschlechtschromosom in der F_1 -Generation auftritt (Schoen; Bayer; Schweier; Lenz 1962 b). Gerade aber weil die Folgen, welche durch den Einfluß ionisierender Strahlen im gesamten Erbgefüge in Erscheinung treten können, so unkontrollierbar sind, kann nicht nachdrücklich genug gefordert werden, daß eine solche Strahlenbelastung möglichst niedrig zu halten ist. Die Warnung, beim Menschen dürfe keinesfalls eine Grenze erreicht werden, die man bei der Dosis gezogen hat, welche die Mutationsrate verdoppeln würde, mutet angesichts solcher Ungewißheit wenig beruhigend an (Sammelreferat: "Mutations due to chemical substances"). Und doch nimmt die Sorge um die genetischen Effekte ionisierender Strahlung im öffentlichen Bewußtsein einen im Vergleich zum Interesse, das anderen, vielleicht ebenso wirksamen Noxen entgegengebracht wird, ungemein großen Raum ein. Der Einfluß des Alkoholabusus auf die Spermatogenese mit der Folge gametogener Störungen ist umstritten (Bayer; Mey) und es ist nicht von der Hand zu weisen, daß ein solcher Mißbrauch selbst schon Symptom eines ungünstigen Erbgefüges ist. Doch darf als erwiesen gelten, daß zahlreiche Faktoren der modernen Umwelt

Änderungen in der Mutationsrate hervorrufen und so genetischen Schaden anrichten können. Die Mehrzahl chemischer Substanzen ist auf mögliche mutagene Effekte nicht untersucht, und diejenigen Agentien, deren mutagene Wirkung experimentell, meist an Mikroorganismen, Pflanzen, Insekten, selten an Säugetieren erwiesen ist, ist in Bezug auf ihren Effekt für das menschliche Genom noch völlig unerforscht; man hat also keinen Hinweis auf die Mengen, welche die Mutationsrate verdoppeln würden. Bei Tieren sollen Cytostatica, auch als "Radiomimetica" bezeichnet, die Wirkung von mehreren 1.000 r haben (vgl. Sammelreferat, s.o.; Lenz 1962 b).

Unter den bisher auf ihren mutagenen Einfluß untersuchten chemischen Substanzen stehen denn auch an erster Stelle diese hochwirksamen alkylierenden Substanzen, wie Stickstofflost und seine Derivate; ihre Wirkung erfolgt über eine Hemmung des Nucleinsäurestoffwechsels (Schweier). Ebenso als alkylierende Agentien haben jedoch die Epoxy-Harze bis zu ihrer Polymerisation zu gelten. Weiter werden genannt die Bildung von Epoxyden in zum Zwecke der Sterilisation bestrahlten Nahrungsmitteln, von Peroxyden bei der Erhitzung von Fetten und evtl. in gefrorenen Nahrungsmitteln, sowie der Gehalt an Formaldehyden in Luftreinigern und Konservierungsmitteln. Hormone und Antibiotica sollen, ebenso wie Contraceptiva und Unkrautvertilgungsmittel jedenfalls auf Mikroorganismen mutagen wirken. Diese Andeutungen mögen genügen, um zu unterstreichen, daß kritische Aufmerksamkeit und Beobachtung der genetischen Wirkung nicht nur ionisierender Strahlen, sondern eben auch chemischer Substanzen gelten muß.

3. Somatische Mutationen frühester Entwicklungsstadien.

An diesem Punkte, direkt im Anschluß an die Möglichkeit genetischer Schädigungen der Keimzellen, also der Gametogenese, durch zweifellos exogene Noxen, wäre nur eben hinzuweisen darauf, daß durch Außeneinflüsse auf die frühesten Stadien der Embryonalentwicklung, noch vor oder während der ersten Teilungen der Zygote, erworbene krankhafte Genstrukturen die Ursache einer Mißbildung werden können. Dieser Sektor aus dem

Kreise der Mißbildungsursachen ist wohl noch am allerwenigsten geklärt, da bei Punktmutationen sich kaum wird nachweisen lassen, ob nicht während der Gametogenese eines Elternteiles die Änderung im Erbgut veranlaßt wurde, bzw. ob nicht direkte äußere Einwirkung die betreffende Mißbildung verursachte. Es gibt dennoch Anhaltspunkte für das tatsächliche Vorkommen einer solchen Schädigung des Erbgutes in frühesten Entwicklungsstadien, und zwar belegen dies einmal discordante Chromosomensätze bei eineiigen Zwillingen, zum anderen aber mosaikartige, d.h. nur in einem Teil der Zellen vorliegende Chromosomenanomalien bei einem Individuum (Krone 1961; Lejeune und Turpin; Lenz 1959 c und 1962).

4. Chromosomenaberrationen.

Eine eigene Gruppe im Rahmen der Ursachen congenitaler Mißbildungen stellen die Chromosomenaberrationen, das sind Anomalien des Genoms, welche nicht auf einer Mutation eines Genlocus, also nicht auf einer Punktmutation beruhen, sondern bei denen entweder eine verringerte oder eine erhöhte Zahl von Chromosomen oder Chromosomenabschnitten sich nachweisen läßt, durch die wiederum charakteristische Mißbildungskomplexe geprägt werden können. Die Ursache dieser weitgehenden Veränderungen im Genom selbst ist noch wenig geklärt: Zugrunde zu liegen scheinen jedenfalls Störungen bei der Trennung der Chromosomen während der Gametogenese oder während der ersten Teilungen der Zygote, sogenannte Non-disjunction, deren Ätiologie jedoch letztlich wiederum noch unklar ist, obwohl teils genetische (Hayward; Wald; Fraccaro, Kaijser und Lindsten 1960 b), teils exogene Faktoren (Mey; Uchida und Curtis; Gläss; Marquardt und Gläss; Klebanow und Hegnauer 1950; Lenz 1959 a und b; Krone 1963) sicher nicht ohne Einfluß bleiben. Nach Fritz-Niggli beruht die Non-disjunction selbst eher auf einem Nichtpaaren; denn wo nicht gepaart ist, kann nicht getrennt werden. Paaren sich z.B. die beiden x-Chromosomen in der Meiose nicht, dann verteilen sie sich ganz zufallsmäßig in die Richtungskörperchen und die Eizelle. Es wurden die verschiedensten Formen solcher Chromosomenaberrationen beobachtet: Es gibt z.B. die Möglichkeit der Polyploidie, und solche Fälle sind auch beim

Menschen tatsächlich nachgewiesen worden. (Böök und Santesson 1960 und 1961; Delhanty, Ellis und Rowley; Penrose und Delhanty). Das dreifache Vorhandensein eines ganzen Chromosoms, die wohl bekannteste Form der Chromosomenaberration, wird als Trisomie bezeichnet (vgl. Sammelreferat "The mongol chromosome and some others"). Daneben sind Monosomien bekannt geworden, darunter vor allem das Turner-Syndrom, außerdem aber die Mosaikstrukturen, bei denen nur ein Teil der Zellen den abnormen Chromosomenbestand aufweist (Clarke, Edwards und Smallpeice; Hayward; Crooke und Hayward; de Grouchy u.a. 1961 a und b; Goldschmidt); zu nennen sind weiterhin Duplikationen und De-ficiencies oder Deletionen (Hadorn). Schließlich aber müssen noch die Inversionen und Translocationen erwähnt werden, die fast stets mit kleineren Duplikationen oder Deletionen verbunden sind (Forssman und Lehmann; Carter u.a.; Penrose, Ellis und Delhanty). Doch auch solche Chromosomenaberrationen sind nicht unbeeinflussbar durch äußere Einwirkungen - erinnert sei nur an die mit dem Alter der Mutter und in Zeiten körperlicher und psychischer Notlagen ansteigende Häufigkeitskurve der Geburt mongoloider Kinder (Bennholdt-Thomsen; Saller 1960; Lenz 1959 a und b). Darum darf hier übergeleitet werden zur letzten Gruppe von Mißbildungsursachen:

5. Exogene Noxen.

Die größte Aufmerksamkeit ist in jüngster Zeit jenen Mißbildungen gezollt worden, die offenbar durch von außen auf die sich entwickelnde Frucht einwirkende Faktoren bedingt waren und zwar, im klassischen Falle einer "exogenen Mißbildung" so, daß ein als solcher normaler Genbestand infolge des störenden Eingreifens von außen herantretender Faktoren nicht zur Entfaltung kommen kann, sondern in eine falsche Richtung abgelenkt wird.

Das Ergebnis dieser verschiedensten Störungseinflüsse reicht - ebenso wie bei den endogen bedingten Störungen der Entwicklung - vom Eitod (Mey) über angeborene Mißbildungen (Bayer; Bickenbach; Windorfer 1953; Grebe und Windorfer) bis zu erst in späteren Lebensjahren sich ausdrückenden Störungen. Als Beispiel für die letztgenannte Möglichkeit wären etwa Mineralisa-

tionsstörungen der Zähne, Schmelzdefekte und Stummelzähne im Milchgebiß zu nennen, die von schwereren Erkrankungen der Mutter während der Gravidität herrühren und das Krankheitsbild der erblichen ektodermalen Dysplasie weitgehend nachahmen können; auch Zahnveränderungen infolge einer Embryopathia rubeolaris ließen sich hier anführen (Fanconi). Es zeigt sich, daß bei negativem Sippenbefund außer an eine Neumutation stets auch an die Möglichkeit einer Phänokopie zu denken ist (Grebe und Windorfer; Hövels 1957 a; Vogel).

Wo immer der Versuch unternommen wurde, mögliche exogene Störungsfaktoren zusammenzustellen, ergab sich eine Vielzahl physikalischer, chemischer und mechanischer Noxen, die als Mißbildungsursachen in Betracht gezogen werden müssen. Im einzelnen wären an dieser Stelle zahlreiche Veröffentlichungen anzuführen; hier sei nur kurz auf die Arbeiten von Krone (1960 und 1963), Töndury, Wiedemann (1955 und 1962), Thalhammer (1953 und 1957), Lenz (1962 b), Oberholzer, Thomas und Saller (1960) verwiesen, zusätzlich seien das Sammelreferat "Neue Mitteilungen über Mißbildungen durch Arzneimittel", sowie die Berichte über das "Ciba Foundation Symposium on Congenital Malformations" und das Symposium über "Medikamentöse Pathogenese fetaler Mißbildungen" Liestal 1963 genannt. Angesichts der darin sich widerspiegelnden Mannigfaltigkeit peristatischer Faktoren, welche für negative Beeinflussung der Embryonalentwicklung verantwortlich gemacht werden, ist es verständlich, daß immer wieder versucht wurde, eine kompensierende Beeinflussung ebenfalls von außen her vorzunehmen und so die negativen Folgen aufzuheben bzw. zu verhüten. So etwa versuchten Lundström, Thorén und Blomquist während Röteln-Epidemien Gravide vorbeugend mit Gamma-Globulin und Reconvalescentenserum zu behandeln, und hatten damit positive Ergebnisse; waren die Rubeolen der Mutter jedoch erst einmal manifest geworden, so erwies sich diese Behandlung als wirkungslos.

Tetracyclinfolgen sollen durch Vitamin-B-Gaben vermeidbar sein (Filippi und Mela).

Bayer spricht von der Möglichkeit einer günstigen Beeinflussung des habituellen Vorkommens von Abortiveiern beim Men-

schen durch hochdosierte Vitamin-E-Gaben an beide Eltern; im Tierversuch übt Vitamin E bei histotoxischen Schädigungen eine Schutzfunktion aus (Lund, Degenhardt und Badtke). In diesem Zusammenhang sei auch auf die - von Fraser und Smithells bezüglich ihrer Wirksamkeit sehr in Frage gestellten - detaillierten Vorschläge für die präconceptionelle Lebensweise beider Eltern und für die Zeit der Gravidität hingewiesen, mithilfe deren Cross Anencephalie und sonstige kindliche Mißbildungen beim Menschen verhüten zu können glaubt. Wichtig ist weiter die Forderung, geburtshilfliche Röntgendiagnostik höchstens im letzten Drittel der Gravidität vorzunehmen und Röntgenuntersuchungen des Thorax nur in der 16. bis 24. Schwangerschaftswoche in Form einer Thoraxaufnahme, nicht jedoch als Durchleuchtung oder Schirmbild durchzuführen (Sammelreferat "Aufgaben der Schwangerenbetreuung").

Anhand der Angaben all dieser Aufstellungen läßt sich bereits ersehen, daß einmal verschiedenste Noxen, sofern sie zum gleichen Zeitpunkt einwirken, häufig nahezu identische Mißbildungskombinationen verursachen können, andererseits aber ein und dasselbe teratogene Agens je nach dem Zeitpunkt seiner Einwirkung mannigfaltige Bilder hervorrufen kann. Die Tatsache, daß demnach der mögliche Effekt einer Noxe wesentlich vom genauen Einwirkungszeitpunkt abhängt, hat dazu geführt, daß man, auch beim Menschen, von "Phasen- statt Noxenspezifität" der resultierenden Schadensbilder spricht (Wiedemann 1962; Giordano, Grampa und Gulfi; Krone 1963; Büchner 1955 und 1959; Soergel); doch muß eingeräumt werden, daß auch noxenspezielle Folgen sich mehr und mehr isolieren lassen (Murphy; Thalhammer 1953; Warkany; Woolam).

Allein aus der Tatsache, daß die von einander abweichenden Ansichten über das Vorwiegen von Phasen- oder Noxenspezifität peristatischer Schädlichkeiten sich zwar offenbar völlig unverbunden und scheinbar unvereinbar, dennoch aber unangefochten gegenüberstehen, dürfte jedoch soviel deutlich werden, daß beide Begriffe nicht exklusiv angewandt werden sollten (Hadorn); vielmehr vermögen sie einander in gewisser Beziehung zu ergänzen und für die meisten der in ihrer schädigenden Wirkung auf sich entwickelnde Keime untersuchten exogenen Fak-

toren, etwa Rubeoleninfektion oder Thalidomidpräparate, ließe sich mit einigem Recht die Vorstellung von einer phasenspezifischen Noxenspezifität (oder auch umgekehrt: einer noxenspezifischen Phasenspezifität) vertreten.

Kritisch zu bedenken wird allerdings immer bleiben, daß praktisch jede Schwangerschaftsanamnese - je sorgfältiger sie erhoben wurde, in desto höherem Maße - imstande ist, eine Vielzahl von Verdachtsmomenten für exogene Fruchtschädigung zu bieten. Das gilt umso mehr für nach der Geburt eines mißbildeten Kindes erhobene Anamnesen; denn Eltern wie Arzt werden, wenn auch aus den verschiedensten Motiven heraus, meist eher geneigt sein, die Ursache einer Mißbildung in exogenen als in endogenen Faktoren zu suchen und meist dann auch zu finden (Wiedemann 1962; Sievert und Schönermark).

Besonderer Nachdruck ist darauf zu legen, daß die Ergebnisse von Tierversuchen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen. Vom Tierversuch allein dürfen, wie auch im März 1963 während der Sitzung der Royal Society of Medicine (London 1963, zitiert nach Oberholzer) hervorgehoben wurde, keine Schlüsse auf den Menschen gezogen werden, und es ist demnach beim Menschen nur die Häufung einer speziellen Mißbildungsart, etwa die Mißbildung der Extremitäten beim Thalidomid oder das Gregg-Syndrom bei der Rubeolen-Embryopathie, von entscheidender Bedeutung. Berücksichtigt werden muß in jedem Falle die Möglichkeit einer bloßen Koinzidenz zwischen einer exogenen Noxe und dem Auftreten einer Mißbildung. "Eine solche Koinzidenz ist leicht möglich, beträgt doch die Zahl aller bei Neugeborenen festgestellten Mißbildungen etwa 2 - 2 1/2 %" (Oberholzer).

Aus diesen Überlegungen resultiert freilich andererseits der Gedanke, daß die sichere Erkennbarkeit der teratogenen Wirkung exogener Faktoren beim Menschen ein numerisch-statistisches Problem ist. So konnte die Noxe Thalidomid ebenso wie die schädigende Wirkung einer Rubeoleninfektion zwar relativ schnell identifiziert werden, weil sie weit, dabei aber unterschiedlich verbreitet war, und relativ häufig Mißbildungen verursachte (Weicker und Hungerland); doch lägen die Aussichten wesent-

lich ungünstiger, wenn es sich darum handelte, einen überall gleichmäßig einwirkenden Faktor, der nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen zu Mißbildungen führt, als teratogenes Agens zu eruieren.

6. Autonomie und Synergismus der einzelnen ätiologischen Faktoren.

Insgesamt hat sich eine Fülle endogener und exogener Faktoren ergeben, die zu Fehlentwicklungen und Mißbildungen führen können (Hövels und Morlinghaus). Doch ist deren Wirkung nun eben nicht - wie das in den vorausgegangenen Abschnitten hypothetisch angenommen worden war - autonom. Sie resultiert vielmehr aus dem Zusammenspiel einer Vielzahl von Einzelfaktoren, und auch die Grenzen zwischen den einzelnen Wirkungsmechanismen sind durchaus gleitend, ja sie überschneiden sich nicht selten. Darum soll noch einmal speziell das Verhältnis dieser ursächlichen Möglichkeiten zu- und untereinander beleuchtet werden.

Dies geschieht am einfachsten dadurch, daß ausgehend von den oben angegebenen Extremsituationen, in denen tatsächlich eine gewisse Alleinwirksamkeit und Unabhängigkeit vorzuliegen scheint, mögliche Übergangsformen aufgezeigt werden.

Am Anfang also seien noch einmal die rein erblich bedingten Mißbildungen genannt, die auch bei optimalen peristatischen Bedingungen sich in jedem Falle manifestieren werden. Dem entsprechen auf der anderen Seite jene Fehlbildungen, welche allein durch exogene Faktoren bei völlig gesunder, stabiler genetischer Konstitution hervorgerufen werden, in denen also ein normaler Genbestand in seiner vollen Breite deshalb nicht zur Entfaltung gelangen kann, weil exogene Noxen in den normalen Entwicklungsablauf störend eingreifen und ihn in eine falsche Richtung ablenken. Doch so sehr die erste Hälfte dieser Behauptung als gesichert und erwiesen gelten darf, so hypothetisch erscheint bereits ihr zweiter Teil; denn auch für diejenigen Noxen, deren teratogene Wirkung feststeht, wie eben wieder für die Röteln oder das Thalidomid, gilt, daß das Auftreten der äußeren Schädlichkeit nicht unbedingt und nicht in jedem Falle auch tatsächlich von einer Mißbildung des Kindes

gefolgt war. Dies spricht dafür, daß auch in diesen scheinbar so klar liegenden Fällen ein kompliziertes Zusammenspiel zwischen genetischer Konstitution und Außenwelt stattfindet, und weit mehr als die Autonomie eines äußeren Schädigungsfaktors wird dadurch die Tatsache belegt, daß ein ohnehin zu Abweichungen geneigter Genbestand in dieser seiner Neigung durch Außenfaktoren weitgehend unterstützt wird. In Tierversuchen wurde ein solches genetisch-umweltliches Zusammenspiel wiederholt beschrieben; so konnte Fraser (1960) beobachten, daß bei weißen Mäusen die Wirkung von Cortison, welche darin besteht, den Verschluß der Gaumenspalte zu verhindern, sich am deutlichsten bei einem Stamm manifestierte, dessen Gaumenspalte sich normalerweise relativ spät schließt. Ähnliche Ergebnisse zeigten die Versuche Landauers über die Schwanzlosigkeit beim Haushuhn, sowie weitere ähnliche Untersuchungen an Ratten, Mäusen und Kaninchen (Soergel; Nachtsheim; Degenhardt). In diesen Fällen scheinen also latente Erbanlagen mit geringer Penetranz vorzuliegen, die sich durch exogene Noxen begünstigt manifestieren. Daraus ergibt sich, daß bei einer vorhandenen Genomlabilität potentiell-teratogene Faktoren relativ leicht zum Tragen kommen können, das heißt aber, daß eine peristatische Noxe sich jeweils in Abhängigkeit vom Genotyp ganz unterschiedlich auswirken wird (Lund, Degenhardt und Badtke).

Gegründet sind diese Erkenntnisse zwar auf Tierexperimente, doch lassen sie sich mit großer Wahrscheinlichkeit auf den Menschen übertragen und es dürfte eine allgemeingültige Regel sein, daß teratogene Noxen den Schwellenwert für das Auftreten genetisch bedingter Anomalien verschieben (Wiedemann 1962; Knörr 1961; Thomas; Baur, Fischer und Lenz; Nachtsheim; Krone 1960 und 1963).

Umgekehrt aber besteht ebenso die Möglichkeit, daß bei an sich zu pathologischen Abweichungen der Entwicklung tendierender genetischer Konstitution diese Tendenz durch kompensierende Wirkung günstiger äußerer Faktoren unerkannt bleibt, aufgehoben oder verändert wird und also nicht zur Manifestation gelangt. In gewissem Maße zählt für eine bestimmte genetische Komponente bereits die sie begleitende sonstige Genkonstitution als "Umwelt": Es darf daher auch nicht die Bedeutung von Wechsel-

wirkungen der einzelnen Gene untereinander, des genischen Milieus, unberücksichtigt bleiben. Zu solchen durch das innere Milieu bedingten Manifestationen zählt etwa auch die Wirkung der geschlechtsbegrenzten Letalfaktoren, die - im Unterschied zu derjenigen geschlechtsgekoppelter Faktoren - auf einem entwicklungsphysiologischen Phänomen beruht. Es handelt sich um genetische Komponenten, die bei gleicher Erbkonstitution nur im einen Geschlecht eine Entwicklungsstörung bedingen (Hadorn).

So gilt für endogene wie exogene Einflüsse während der Entwicklung insgesamt, daß sie durch weitere, sekundär einwirkende Faktoren variiert werden können: durch die Heftigkeit der jeweiligen Aggression, die Konstitution des betroffenen Individuums, sowie durch die sensibilisierende Rolle weiterer exogener Faktoren (Dureux).

Daß auch das Gengefüge als solches nicht nur ererbt, sondern seinerseits durch Außeneinflüsse veränderlich ist, wurde bereits dargelegt und kompliziert den gesamten Sachverhalt noch weiter. Bei aller Unüberschaubarkeit der Verzahnung der einzelnen Faktoren im Detail dürfte jedoch soviel immerhin deutlich und einleuchtend geworden sein: Genom und Milieu greifen während der Entwicklung stets und ständig neu ineinander; die Wirksamkeit äußerer Störungen wird gesteuert durch den Genbestand, ebenso wie die Ausprägung erblich mitbedingter Merkmale sich nach den während der Entwicklung einwirkenden äußeren Faktoren richtet. Gene und Umwelt gestalten zusammen den embryonalen Stoffwechsel - und dieser bildet letztlich die Grundlage der Entwicklung und der endlich sich ergebenden Funktion und Gestalt (Krone 1963; vgl. Symposium Liestal).

Nicht zuletzt deshalb darf bei allen Versuchen, die Ätiologie verschiedenster Mißbildungen zu klären, nicht vergessen werden, daß es beim Menschen zum Teil nicht zu unterscheiden ist, ob eine Schädigung erblich bedingt war oder eine nicht genabhängige Modifikation darstellte (Bayer). So gilt vorläufig trotz allen selbst bis ins Detail reichenden, zum Teil sehr differenzierten Einzelkenntnissen noch immer die Formulierung von Hövels (1960): "Wenn es schon nicht möglich ist, den Anteil der einzelnen Faktoren an der Teratogenese unter experimentellen Bedingungen abzuschätzen, ist es unmöglich, ihren Einfluß bei

ausgebildeten menschlichen Mißbildungen exakt zu analysieren". Doch darf eine solche Feststellung keinesfalls dahingehend mißverstanden und dazu mißbraucht werden, eine resignierte Haltung im Sinne des "ignoramus ignorabimus" einzunehmen; im Gegenteil sollte alles versucht werden um zu vermeiden, daß noch einmal eintritt, was Töndury im Falle der Thalidomidembryopathie als verschenkte Chance bezeichnet hat. Mit Recht stellt Töndury die Forderung auf, daß jede abgestorbene Frucht sorgfältig - und das heißt in diesem Falle: anatomisch, nicht nur mit pathologisch-anatomischen Methoden - untersucht werden müsse; denn nur auf diese Weise läßt sich die Gefahr einer Krankheit für den Keimling richtig beurteilen und nur so können auch Rückschlüsse auf die formale Genese von Mißbildungen gezogen werden.

Erst wenn diese grundlegenden Fragen soweit möglich beantwortet und geklärt sind, wird es gelingen, einen Schlüssel zur Lösung des umfassenden Problems zu entdecken, der zunächst darin liegen dürfte, die Frage nach der Wirkungsweise sowohl der endogenen als auch der exogenen Faktoren aufzuhellen, um dann zu klären, auf welcher Ebene die Auseinandersetzung zwischen Gen und Umweltfaktor stattfindet (Thalhammer 1953).

II. Spezielle Ätiologie der Mißbildungen des ersten Visceralbogens.

Bevor weiter auf die entwicklungsphysiologischen Zusammenhänge eingegangen werden kann, soll hier gezeigt werden, daß tatsächlich die ganze Spanne der Mißbildungen generell hervorruhenden Möglichkeiten auch als Ursache von Visceralbogenmißbildungen in Betracht gezogen werden muß, ja, daß jede dieser Möglichkeiten auf dem anscheinend so eng begrenzten, schmalen Sektor im Kreis aller bekannten Mißbildungen auch nur des Kopfbereiches nicht nur theoretisch zu erwarten, sondern nachweisbar verwirklicht und durch sorgfältige Experimente einerseits, andererseits durch anamnestische, anatomische oder histologische Untersuchungen bestätigt ist.

1. Genbedingte Störungen der Visceralbogenregion.

Daß innerhalb einer Familie dieselben oder doch ähnliche Fehlbildungen des Gesichtes - in unterschiedlicher Expressivität zwar, aber doch meist deutlich erkennbar (Francois) - durch Generationen hindurch vorkommen, dürfte eine der ältesten Beobachtungen über die Ätiologie von Visceralbogenmißbildungen sein (Berry 1889).

Im Hinblick darauf mag am Rande erwähnenswert sein, daß gerade einige bei der Dmf. weitgehend unterentwickelte Partien des Gesichtes beim asthenischen Typ, also im Rahmen einer leptosomen Körperbaukonstitution auffallend schwach ausgeprägt sind: Der Kopf im ganzen ist schmal und kurz, der Scheitel überhöht, die obere Gesichtszone betont, während die untere Gesichtszone unterentwickelt erscheint. Die Augenbrauenbogen sind geschwungen, die Augenspalte ist weit, der Augenabstand gering. Schwach entwickelt und wie das kleine, schmale und zurücktretende Kinn wenig herausgearbeitet ist die Jochbeingegend (v. Rohden).

Der Erbgang der Dmf. ist meist einfach dominant bei großer intrafamiliärer Variabilität (v. Verschuer). Am einleuchtendsten wird diese Behauptung durch die Betrachtung einiger Stammbäume demonstriert.

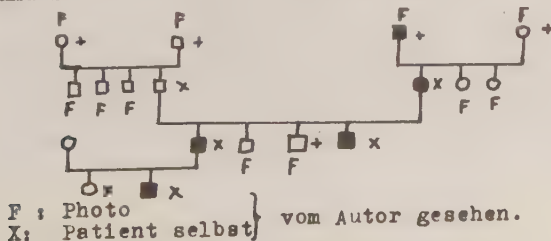
Berry beobachtete die typischen Lidanomalien bei einer Frau, deren Bruder und ihrer Tochter.

Isakowitz berichtete über einen Fall, bei dem Vater und Schwester von ähnlichen Anomalien betroffen waren.

Stovin und Lyon referierten über je zwei Brüder und zwei Schwestern verschiedener Familien mit Dmf. Bei denselben Autoren findet sich eine Tabelle über Befunde bei 63 Patienten, von denen 27 erblich verankert gewesen sein sollen; darunter ist auch der Hinweis auf die Arbeiten von Straith und Lewis über eine Mutter und vier Kinder mit Zeichen des Syndroms, sowie von Sanvenero-Roselli über zwei Brüder.

Leopold, Mahoney und Price beschrieben das Vorkommen des Syndroms mit symmetrischen Anomalien bei Mutter, Tochter und Großvater.

Wildervanck beobachtete dasselbe Syndrom in vier Generationen einer Negerfamilie, wobei fünf Mitglieder die typischen Zeichen aufwiesen. Der Stammbaum dieser Familie stellt einen klaren Beleg dar für die dominante Vererbung mit großer Penetranz und sehr variabler Expressivität:



Wildervanck erwähnt außerdem die bei Roussel für vier und bei Boök und Fraccaro für zwei Generationen aufgezeichneten Stammbäume und nennt die Zahl von über 100 veröffentlichten Fällen, von denen angeblich 25 erblich tradiert sind.

Als erstes komplettes Beispiel einer Dmf. in der amerikanischen Literatur führen Hunt und Smith den Fall einer zwanzigjährigen Mutter an, deren Kind das Syndrom aufwies. Unter den Vorfahren der Mutter waren - erstmalig bei der Urgroßmutter - Ohranhänge beobachtet worden; Mutter und Großmutter zeigten antimongoloiden Lidspaltenverlauf und Makrostomie.

Grosfeld berichtet über einen Fall von Dmf. erblichen Charakters und Siebner sieht die Vermutung einer Vererbung durch ein polyphänes Gen mit variierender Penetranz durch seine eigene Beobachtung bestätigt.

Flester betont ebenfalls den hereditären Charakter dieser Mißbildungen: Durch den Bericht über einen mit Dmf. behafteten Sohn gesunder Eltern, dessen älterer Bruder gehörlos und von dem eine Großtante mütterlicherseits schwerhörig war, erscheint in diesem Falle die genetische Verankerung der Mißbildungskombination gesichert. Beim Probanden selbst hatte die audiometrische Untersuchung eine reine Schalleitungsschwerhörigkeit ergeben, die auf einer knöchernen Fixierung des mißbildeten Stapes beruhte.

Brocher und Klein weisen ebenfalls darauf hin, daß das Syndrom der Dmf. im Genom festgelegt ist.

Weyers (1951 b) berichtet über einen Jungen, das erste Kind einer jungen gesunden Mutter, dessen mißbildete Gesichtszüge denen seines Vaters ähnelten, und Kittel und Fleischer-Peters beobachteten die einseitige, rechts lokalisierte Fehlentwicklung des Gesichtes bei einem Vater, dessen Tochter die Fehlbildungen beiderseits zeigte - auch dies spricht dafür, daß halbseitige Ausbildung der typischen Symptome, auch der Schwerhörigkeit, nur als Sonderfall des beidseitigen Vollbildes zu gelten hat, wie besonders Hövels (1960) betont.

Debusmanns Veröffentlichung wurde oben bereits erwähnt: Er referierte neun Fälle des Syndroms in drei Generationen einer Familie; dabei hatten von insgesamt sechs Kindern einer zur Zeit der Beobachtung 83 Jahre alten, noch völlig gesunden Frau, der Urgroßmutter des Probanden, fünf die Gesichtsmißbildungen, während das sechste Geschwister Trägerin der Erb-anlage war, die dann bei deren erstem Kind manifest wurde. Das Vorkommen eines Falles von Otocephalie in derselben Familie - diese Mißbildung beruht auf dem völligen Fehlen des ersten Visceralbogens - belegt die grundsätzliche Zusammengehörigkeit und Gleichartigkeit der Dmf. und der Otocephalie.

Herberts schildert den Fall eines Patienten, dessen Bruder ebenso wie er von der Mißbildung betroffen war, und auch Schreiner berichtet über ein mißbildetes Geschwisterpaar.

Schachter beobachtete die Dmf. bei zwei Kindern und ihrem Vater, ebenso beschreiben Philipp und Huber die Beobachtung einer mit beidseitiger Choanalatresie verbundenen Dmf. bei einem neugeborenen Mädchen, dessen Schwester eine mit Gaumenspalte kombinierte Dmf. und dessen Vater eine typische Dmf. zeigten.

Franceschetti, Klein und Brocher veröffentlichten ihre Beobachtungen an einem zehnjährigen Jungen mit inkompletter Form der Dmf., dessen beide Eltern ebenfalls mißbildet waren, und an einem 25-jährigen Mädchen, das eine einseitige Dmf. zeigte, während seine Zwillingschwester eine abortive Form des Syndroms aufwies.

Giza, Hornik und Pietrzyk sahen ein vollständiges Syndrom von Dmf. bei der sechs Monate alten Tochter einer Mutter, die selbst eine Abortivform der Fehlbildung aufwies.

In einem Fall der von Nager und de Reynier beschriebenen Patienten war die Urgroßmutter der mit Mittelohrschwerhörigkeit und hypoplastischem Innenohr affizierten Probandin schwerhörig gewesen.

Ein direkter Beleg für die Erbllichkeit des Syndroms scheint auch in einer Veröffentlichung von Zunin vorzuliegen, der zwei Kinder - Bruder und Schwester - mit Franceschetti-Syndrom beobachtete, deren Vater eine inkomplette und deren Mutter eine abortive, jeweils aus der vorigen Generation ererbte Form dieses Syndroms zeigte. Zunin vermutet, daß beide Eltern heterozygot, die Kinder jedoch homozygot für den der Dmf. zugrunde liegenden genetischen Faktor waren. Beide Kinder aus dieser Ehe zeigten eine schwere, frühletale Dmf. Es liegt also die Annahme nahe, daß die Dmf. bedingt wird durch ein dominantes Gen mit rezessiver Letalwirkung, eine Vermutung, die Werthemann (1955) bereits für die causale Erklärung der Otocephalie vorgeschlagen hat.

Anhaltspunkte für die ebenfalls erbliche Ätiologie der noch selten beschriebenen und erst im Jahre 1960 von Peters und Hövels als charakteristisches Mißbildungssyndrom isolierten Dysostosis maxillo-facialis bietet die Beobachtung dieser Autoren, bei welcher der Vater des Probanden eine wenn auch nur leichte, so doch deutliche Hypoplasie der Jochbeine, eine Papageienschnabelnase und eine Progenie aufwies.

Auch für isolierte Fehlbildungen eines Bereiches innerhalb der Visceralbogenregion liegen - wenn auch seltener als für das ausgeprägte, charakteristische und darum auffallendere Bild der Dmf. - Belege ihrer Erbllichkeit vor; als Beispiel sei nur die von Hövels (1953 a) erwähnte Jochbeinhypoplasie bei Vater und Sohn genannt. Daß solche isolierten Fehlbildungen seltener beschrieben sind und also auch familiäre Beobachtungen kaum vorliegen, beruht großenteils darauf, daß geringere Grade solcher isolierten Fehlbildungen eines Bereiches nur schwer gegen "normale Befunde" abzugrenzen sind, die Übergänge von der Norm zur Mißbildung also fließen.

Bei der Mehrzahl der bekannten Stammbäume ist freilich zu berücksichtigen, daß sie nur über wenige Generationen reichen und so eine geringe Anzahl von Personen umfassen. Alle diese Beobachtungen demonstrieren jedoch, daß den Visceralbogenmißbildungen insgesamt - von den wenig auffallenden Anomalien bis zu Dmf. und Otocephalie - in vielen Fällen genetische Faktoren als Ursache zugrunde liegen; daß diese Mißbildungen

selbst tatsächlich eine zusammengehörige Gruppe darstellen, dafür zeugt, wie gesagt, nicht zuletzt auch das gleichzeitige Vorkommen von Dmf. und Otocephalie in einer Familie. Doch wird auf die Erklärung dieser Tatsache im Zusammenhang mit der Pathogenese der Mißbildungen des ersten Visceralbogens noch zurückzukommen sein.

Weitere allgemeinere Notizen zum Problem der erblich tradierten Visceralbogenfehlbildungen finden sich in einigen der bereits erwähnten Untersuchungen:

So nimmt auch Werthemann (1955) an, daß Mißbildungen wie Otocephalie, Cyclopie, Arhinencephalie und Sphaerocephalie, also vom Brachyrrhynchus- oder Brachygnathustyp, auf vererbbarer Grundlage entstehen; dafür sprechen familiäres Vorkommen, Häufung anderer Degenerationszeichen, Kombination mit weiteren Fehlbildungen, deren Vererbbarkeit als erwiesen gilt, und große Variabilität in den Erscheinungsformen dieser Mißbildungen.

Neimann, Cordier, Manciaux und Barrucand nennen die Ätiologie meist erblich und auch Zweymüller und Stur betonen den z.T. erblichen Charakter der Dmf. Siebner beziffert den Anteil der Beobachtungen mit familiärem Auftreten sogar mit 2/3 aller Fälle, wogegen nur etwa 1/3 sporadisch sein soll.

Wie aus etlichen Familienanamnesen zu entnehmen ist, läßt sich jedoch die Vermutung Debusmanns, daß nur Frauen die Anlage weitergeben, nicht aufrechterhalten; dasselbe gilt für die andere, von einigen Autoren aufgestellte Hypothese, daß nämlich in den nachfolgenden Generationen der Grad des Betroffenseins zunehme; diese Theorie mag als zutreffend zwar durch einige Befunde, etwa von Schachter, Roussel und Debusmann, bestätigt werden, doch stehen dem andere Beobachtungen gegenüber, die zeigen, daß sie jedenfalls nicht grundsätzlich verwirklicht ist.

2. Neumutationen.

Hier darf zurückverwiesen werden auf das schon im allgemeinen Teil über die Bedeutung von Neumutationen Gesagte: Daß alle erblichen Eigenschaften, welche zu einer Mißbildung führen, auf eine zu einem früheren Zeitpunkt entstandene Neumutation zurückgehen. Diese Feststellung gilt in vollem Umfang auch für Visceralbogenfehlbildungen. Die Möglichkeit

einer Entstehung solcher Mißbildungen durch Neumutation - sei sie spontan oder durch besondere peristatische Noxen bewirkt - wird sich in einmal sporadisch aufgetretenen Fällen nicht ausschließen lassen, doch müßte sie sich in nachfolgenden Generationen selbst als solche dadurch erweisen, daß eventuelle Nachkommen eines auf diese Weise betroffenen Individuums entsprechend dem dominanten Vererbungsmodus zu etwa 50 % ein verwandtes Fehlbildungsmuster zeigen würden. Das Vorliegen einer solchen Neumutation nahmen Zweymüller und Stur für den Fall einer Kombination von Dmf. und Goldenhar-Syndrom an.

3. Somatische Mutationen.

Auch für die Möglichkeit der somatischen Mutation als Ursache für eine Mißbildung des ersten Visceralbogens muß es bei den im Zusammenhang mit der allgemeinen Fehlbildungsätiologie oben gegebenen Andeutungen sein Bewenden haben, da genaue Untersuchungen dieses Problems nur sehr schwer möglich sind und für den hier interessierenden Spezialfall offenbar noch nicht vorliegen.

4. Chromosomenaberrationen und Visceralbogenmißbildungen.

Im folgenden soll versucht werden, den Anteil der Fehlbildungen des ersten Visceralbogens am großen Komplex der durch Chromosomenaberrationen bedingten Mißbildungen festzulegen.

Schon 1934 hatte Waardenburg den Gedanken geäußert, daß bei seinem Beispiel einer Kombination mehrerer, als vererbbar bekannter, angeborener Anomalien die kombinierte Abnormität Ausdruck einer Chromosomenaberration oder eines Chromosomenverlustes sein könnte.

Das Fehlbildungsmuster setzte sich zusammen aus antimongoloider Schrägstellung der Lidspalten bei doppelseitigem Hydrophthalmus. Die Lider ließen sich nicht vollständig schließen. Es fanden sich eine Unterentwicklung der Mandibula und des Kinns, niedrigstehende, mißbildete Ohren, Gaumenspalte, Pagageiennase, kleiner fischähnlicher Mund, sowie ausgedehnte Fontanellen und eine klaffende Sagittalnaht. Zusätzlich bestand eine abnorme Stellung der Schlüsselbeine mit Überbeweglichkeit der Schultern. Außerdem lagen Kontrakturen der Ellenbogen- und Kniegelenke, Syndaktylien an Händen und Füßen

Hypodaktylie an den Füßen, an den Händen Nagelanomalien, fehlende Daumenendglieder und Fehlposition der Finger vor. Am Herzen wurde ein weit offener Ductus arteriosus Botalli und ein deutliches Foramen ovale festgestellt; schließlich bestand noch ein Pseudohermaphroditismus.

Nach Waardenburgs Meinung wäre denkbar, daß die Kombination dieser krankhaften Merkmale Folge eines Ausfalles einer gekoppelten Genreihe war. Der Grundgedanke Waardenburgs sollte sich in verblüffender Weise bestätigen.

Von den wichtigsten heute bekannten, mit Chromosomenaberrationen verbundenen Syndromen gehen folgende mit einer Beteiligung von Visceralbogenderivaten einher:

das Turner-Syndrom,
das Trisomie-13-15-Syndrom,
das Trisomie-18-Syndrom und
das Oral-Facial-Digital-Syndrom.

Daneben gibt es eine Anzahl weiterer Publikationen, die mehr oder weniger vereinzelte Beobachtungen von Kindern mit multiplen Mißbildungen und gleichzeitigen Chromosomenanomalien beschreiben; dabei ist die Identifizierung der von Anomalien betroffenen Chromosomen oft ungenau und unsicher. Auch unter diesen Einzelfällen finden sich Bilder, welche die Visceralbogenregion in Mitleidenschaft ziehen.

- a) Das Turner-Syndrom ist gekennzeichnet durch eine x o-Geschlechtschromosomenkonstitution, es stellt also eine Monosomie dar; seine Symptome sind Kleinwuchs mit leichtem Rückstand der Knochenentwicklung, schildförmiger Thorax, auffallend weit auseinanderstehende und hypoplastische Mamillen, die Gonadendysgenesie mit ihren Folgen, sowie das nicht selten anzutreffende typische Sphinxgesicht mit Hypoplasie des Unterkiefers, antimongoloidem Lidachsenverlauf, tiefstehenden Ohrmuscheln, leicht gekrümmtem Nasenrücken und weit herabreichendem Haaransatz im Nacken. Ganz in diesem Syndrom geht heute auch der Status Bonneville-Ullrich auf (Kosenow und Pfeiffer); dieser seinerseits auch als Pterygium-Syndrom bezeichnete Status zeigt nach Fanconi folgende Merkmale:

" 1. Pterygiumbildung, d.h. flughautähnliche Veränderung der Haut über den Gelenken; besonders typisch sind die seitlichen Hautfalten am Hals... 2. Mißbildungen der Gliedmaßen wie konnatale Hüftgelenkluxation, Syndaktylien. 3. Störungen der Hirnnervenfunktion (Ptose, Strabismus, Facialisparesie.) 4. Dyskranie (vertiefte Impressiones digitatae, hoher gotischer Gaumen, Hypertelorismus). 5. Minderwuchs. 6. Lymphangiektatische Oedeme, besonders im Säuglingsalter. 7. Cutis laxa et hyperelastica. 8. Überstreckbarkeit der Gelenke. 9. Schließlich eine Reihe degenerativer Stigmata, wie Klino- und Kamptodaktylie, Mißbildungen der Ohrmuscheln und innerer Organe."

Für Einzelfragen sind hierzu die Originalarbeit von Ullrich, sowie Untersuchungen von Kosenow (1960 a), Chu, Warkany und Rosenstein, Bahner u.a., und Lenz (1962) heranzuziehen.

- b) Noch seltener beschrieben ist bisher die D-Trisomie (13-15-Syndrom). Wie aus dem Namen bereits hervorgeht, handelt es sich hierbei um eine autosomale Trisomie (Patau 1961); nach dem Autor, der das damit verbundene Krankheitsbild zuerst veröffentlichte, wird die Anomalie auch als 'Patau-Syndrom' bezeichnet. Das vorliegende Extrachromosom war zunächst nur als zur Gruppe der mittelgroßen, akrozentrischen Chromosomen gehörig identifiziert worden. Nun gilt als gesichert, daß es der Gruppe D, den Chromosomen 13 - 15 zugehört. Welchem der drei Paare der Gruppe das Extrachromosom zuzuordnen ist, läßt sich nicht sagen. Zwar verweisen einige Autoren auf das Vorhandensein eines kleinen Satelliten bei einem der D-Paare (Patau u.a. 1960), doch besteht unter den derzeitigen technischen Bedingungen kaum Hoffnung, dessen Fehlen oder Vorhandensein beim Extrachromosom feststellen zu können. Die Symptomatologie des Trisomie-D-Syndromes ist, da es erst relativ kurze Zeit bekannt ist, noch weniger einheitlich festgelegt. Deshalb sollen hier zur Orientierung in tabellarischer Form die Aufstellungen verschiedener Autoren über die charakteristischen Zeichen dieses Mißbildungskomplexes wiedergegeben werden.

Deformitäten im Bereich des Gesichtes, besonders der Visceralbogenregion als Symptome der D-Trisomie:

	Augendefekte	Gammenspalte	Heescharte	Taubheit	Mißbildete Ohren	Mikrogenie	Pterygium coll.
Patau u. Kitarb. 1) (4 Fälle)	+++ (Von starker Mikrophthalmie bis zu Kolobomen, einmal oft feiner Anophthalmie, dabei 1 oder 2mal)	+++	+++	+++	+00 (linkes Ohr kleiner als das rechte)	-00	-00
Ferguson-Smith	+	0	0	+	+ (niedrigstehend)	-	-
Atkins und Rosenthal	+	-	-	-	+ (niedrigstehend)	-	-
Shaw und Nishimura	+	+	+	+	+ (niedrigstehend)	0	0
Kilis und Marwood	+ (beidseitig Kolobome)	+	+	0	+ (niedrigstehend)	0	0
Lubs u. a.	- (normal, letzter Hypertelorismus)	+	+ (beidseitig auffallend vollständige)	+	+ (niedrigstehend und klein)	+ (deutlich zu rückweichende Mandibula)	+ (Haut am Nacken extrem schlaff)
Gonen u. a.	+ (Mikrophthalmie mit beidseitigem Kolobom, Epikanthus und Katarakt)	+	+	0	+	0	0
Schäpe u. a.	+	+	+	+	+ (tiefer Ohransatz)	+	+
Seller 1963	+ (An- oder Mikrophthalmie)	+	+	0	0	0	0
Gesamt:	11 von 12	10 von 12	9 von 12	8 von 12	8 von 12	2 von 12	2 von 12

1) Patau u. a. 1960; 1961 a; Smith, Patau u. a. 1960; 1961 a; 1961 b, Therman, Patau u. a. 1961.

Schädigungen des Zentralnervensystems und des Gehirnschädels als Zeichen der D-Trisomie:

- 25 -

Geistige Retardierung, cerebrale Defekte	Krampf= anfälle	Schädel= deformität	Lücken= schädel	Spina bifida	weit offene Sagittalnäht	Veränderungen des Nasenskeletts und Arhinencephalie
++++	++++	--00	+000 (spärliche Ossifikation der Schädelknochen mit weiten membranösen Lücken)	+000	--00	----
Patau u. Mitarb. -vgl. Tab. I Anm. - (4 Fälle)						
Ferguson-Smith	+	+	0	0	-	-
Atkins und Rosenthal	+	-	0	-	-	-
Shaw und Nishimura	+	+	0	0	-	-
Ellis und Marwood	0	0	0	0	-	-
Lubs u. a.	+	(Kopf in den Schläfenbeinen eng)	+	-	(7 cm weit vom Occiput bis zur Nasenwurzel)	-
Conen u. a.	+	(Mikrocephalie)	0	0	-	(Fehlen der Nasenknöchen)
Schade u. a.	+	+	(Schädelknochen defekt)	+	+	-
Saller 1963	+	0	0	+	0	+
Gesamt:	11 von 12	7 von 12	3 von 12	3 von 12	2 von 12	2 von 12

Tabelle III

Herz- und Gefäßmißbildungen bei der Trisomie D.

	Herzdefekte	kapilläre Haemangiome	Dextrorotation des Herzens
Patau u.Mitarb. -vgl.Tab.I Anm.- (4 Fälle)	+++ (Ventrikelsep= tumdefekt)	+++	++-
Ferguson-Smith	+	0	weitere Fälle nicht belegt
Atkins und Ro= senthal	-	+	
Shaw und Nishimura	+	+	
Ellis und Marwood	+ (Ventrikelsep= tumdefekt)	0	
Lubs u.a.	+ (Transposition der großen Ge= fäße oder ab= normer Pulmo= narvenverlauf mit Vorhofsep= tumdefekt)	+	
Conen u.a.	+ (Ventrikelsep= tumdefekt)	0	
Schade u.a.	+	+	
Saller 1963	+	+	
Gesamt:	10 von 12	8 von 12	2 von 12

Tabelle IV

Extremitätenmißbildungen im Rahmen des Trisomie-D-Syndroms.

Polydaktylie	Vierfingerfurche	Hyperkonvexe Fin- gernägel	Flexionsstellung der Finger und Hände	Retroflexibilität der Daumen, 'trigger thumbs'	Schaukelstellung
+++ (einmal am lin- ken Fuß, einmal an beiden Fü- ßen)	+++	++++	+++ (beide Daumen flek- tiert gehalten)	+++	+++
Patau u. Mitarb. -vgl. Tab. I Anm.- (4 Fälle)	+				
Ferguson-Smith	0	0	+	0	0
Atkins und Ro- senthal	+	-	0	-	0
Shew und Nishimura	+	0	0	+	0
Ellis und Marwood	+	0	0	0	0
Lubs u. a.	+	-	0	0	0
Conen u. a.	+	0	+	0	0
Schade u. a.	+	+	+	+	+
Saller 1963	+	0	0	0	0
Gesamt:	10 von 12	8 von 12	5 von 12	4 von 12	3 von 12

An weiteren Anomalien beobachteten Patau u. Mitarb. in einem der von ihnen beschriebenen vier Fälle ebenso wie Lubs u.a. und auch Schade u.a. Hypotonie; Lubs u.a. äußerten zudem Verdacht auf das Vorhandensein polycystischer Nieren und beschrieben eine leichte Leber- und Milzvergrößerung. Conen u.a. erwähnen das Vorliegen eines Uterus subseptus und leichter Clitorishypertrophie, während Saller (1963) auf die Möglichkeit der Kombination mit Dyschondro-stosis hinweist. Über gleichzeitiges Vorkommen congenitaler myelischer Leukämie mit Trisomie-D-Syndrom berichten Schade u.a.

Die Lebenserwartung für die mit dieser Chromosomenanomalie behafteten Kinder ist gering. Nach Lubs u.a. sind - bis auf eine von Patau u. Mitarb. veröffentlichte Ausnahme - alle davon betroffenen Säuglinge während der ersten Lebensmonate gestorben. Weitere Arbeiten deuten darauf hin, daß diese Beobachtung weitgehend verallgemeinert werden darf. So verweist Schade darauf, daß nach Angaben von Ferguson-Smith (1962) von Trisomie D betroffene Mädchen durchschnittlich 146, Knaben 217 Tage alt wurden.

Die Geschlechtsrelation schien zunächst stark nach der Seite der Mädchen geneigt zu sein: bei den vier von Patau u. Mitarb. publizierten Fällen handelte es sich um einen Knaben und drei Mädchen, die von Ellis u. Marwood, Lubs u.a. sowie Conen u.a. beobachteten Kinder waren sämtlich femininen Geschlechts gewesen. Jedoch hat sich das Bild inzwischen verschoben: Ferguson-Smith (1962) gibt das Zahlenverhältnis Mädchen:Knaben mit 11:7, Pfeiffer (1964 b) mit 13:12 an.

Von Interesse dürften noch die Angaben über das Alter der Mütter von infolge einer Trisomie D mißbildeten Kindern sein. Es betrug in den vier von Patau u. Mitarb. beobachteten Fällen 26, 36, 34, und 43 Jahre, nach Atkins und Rosenthal 27 Jahre, nach Shaw und Nishimura 32 Jahre, nach Ellis u. Marwood 30 Jahre, nach Lubs u.a. 33 Jahre, und nach Conen u.a. 38 Jahre.

Für diese 9 Fälle ergibt sich ein durchschnittliches Alter der Mütter von 33,2 Jahren. Teller und Pfeiffer geben für 20 von Trisomie betroffenen Kinder als Altersdurchschnitt der Mütter 32,7 (der Väter: 34,2) Jahre an, was deutlich über dem Durchschnittsalter der Mütter gesunder Kinder liegt.

Für die Beurteilung des Aussagewertes vorstehender Tabellen ist folgendes zu berücksichtigen:

1. Für verbindliche statistische Feststellungen ist die Zahl der erfaßten Fälle (nach Lenz 1963 waren bis dahin insgesamt 15 Fälle kompletter Trisomie D und ein Mosaik dieses Syndroms beschrieben worden, nach Pfeiffer (1964 b) betrug die Anzahl der damals publizierten Fälle 22 und wurde durch die eigenen Beobachtungen dieses Autors auf 25 erhöht) zu gering. Es kann sich also nur um empirische Feststellungen über vorgefundene Phänomene und damit allenfalls um Prog-

nosen des in diesem Zusammenhang allenfalls Erwartbaren handeln. Den Beobachtungen kommt also einstweilen höchstens heuristischer Wert zu. Doch ist auch ein solcher auf einem bisher so wenig ergründeten und fixierten Gebiet nicht gering zu veranschlagen.

2. Die Aufmerksamkeit der Beobachter auf die in Betracht kommenden Symptome ist erst seit wenigen Jahren geweckt, das heißt, Vollständigkeit der Angaben ist durchaus nicht gewährleistet. Aus diesem Grunde ist gegenüber jedem argumentum e silentio große Vorsicht geboten.

3. Umso bemerkenswerter ist, daß die Visceralbogenbeteiligung - vgl. Tabelle I - im Gesamtbild einen so breiten Raum einnimmt. Das erlaubt den Schluß, daß zwischen dieser Chromosomenaberration innerhalb der Gruppe D und den Visceralbogenmißbildungen ein enger Zusammenhang besteht. Das bedeutet also einerseits, daß bei einer solchen Trisomie D das Mitbetroffensein der Visceralbogenregion ein konstituierendes Symptom darstellt, andererseits aber, daß Schädigungen der Derivate des ersten Visceralbogens ein gewisses Präjudiz für das Vorliegen eines Trisomie-D-Syndroms darstellen. Auch wenn die Korrelation zwischen dieser Chromosomenabnormität und den hier besprochenen Einzelanomalien des Phänotyps keineswegs als starr und gesichert gelten darf, so wird ein in die angegebene Richtung gehender Verdacht immerhin gestützt durch Befunde, die an Patienten mit Mosaikkonstitution eines derartigen abnormen Karyotyps nachgewiesen wurden.

Als Belege für das Vorkommen von Mosaikverbänden innerhalb der Gruppe D dürfen nach Pfeiffer (1964 a) die Beobachtungen von Thermann u.a. 1963, die über ein "Mosaik von telozentrischen und D-Isochromosomen bei einem schwachsinnigen Mädchen mit doppelseitiger Lippenspalte und Gaumenspalte, sowie multiplen Hämangiomen" berichteten, auch Angaben von Warkany u.a. (1962) und von Forteza u.a. herangezogen werden.

"Forteza teilte ein Mosaik mit Trisomie D bei einem schwachsinnigen Mädchen mit Gaumenspalte und Balkenagenesie mit", während Warkany "einen sechs Jahre alten Jungen mit Zerebralschaden, Patellaraplasie, Kamptodaktylie,

submuköser Gaumenspalte und Hydronephrose" beschrieb, "der Träger eines Mosaiks war, dessen hyperdiploide Komponente durch ein telozentrisches D-Chromosom ausgezeichnet war."

Besonders die zuletzt angeführten Publikationen legen nahe, die von Hein vorgelegte "Anatomische Beschreibung einer komplizierten Kopfmißbildung" in diese Mißbildungsgruppe einzureihen. Freilich kann diese Einfügung nur versuchsweise und hypothetisch erfolgen, da in dem von Hein bearbeiteten Fall noch keine Chromosomenuntersuchungen vorgenommen werden konnten; Heins Arbeit erschien im Jahre 1956, als die Technik der genauen Chromosomenanalyse gerade erst entwickelt wurde.

Es handelt sich dabei um die Beschreibung der Anomalien eines neugeborenen Knaben mit multiplen, im Kopfbereich gelegenen Mißbildungen. Und zwar ließ sich zunächst äußerlich deutliche Gesichtasymmetrie mit schlaffer Muskulatur der rechten Gesichtshälfte, Atresie des rechten Gehörganges, eine verkrüppelte, undifferenzierte, nur rudimentär vorhandene rechte Ohrmuschel und ein hoher, im harten und weichen Bereich gespaltener Gaumen beobachten. Bei dünnen, weichen Schädelknochen bestanden breitklaffende Nähte und weite Fontanellen. "Die Schädelkalotte zeigt im Bereich der Sagittalnaht einen fast runden Defekt". Klinisch handelte es sich also um ein "normal geborenes reifes männliches Neugeborenes mit Verdacht auf Hydrocephalus, Meningozele, Mikrotie und Atresie des Gehörgangs rechts, Lähmung der Muskeln der rechten Gesichtshälfte, Gaumenspalte."

Die Sektion ergab erhebliche Defekte der Facialis- und Trigemini Muskulatur, sowie eine Aplasie des N. facialis und des zentralen Anteils, des dritten Astes und großer Teile des ersten und zweiten Astes des N. trigeminus rechts. "Die Schädelbasis war rechts kleiner als links. Im Bereich des Klein-, Rauten- und Mittelhirns, der Medulla oblongata und des Balkens fanden sich ebenfalls zum Teil erhebliche Mißbildungen". Anstelle des Kleinhirns war eine große Cyste vorhanden, bei Mittel- und Zwischenhirn fehlte dorsal die Lamina quadrigemina, die Medulla oblongata ging "ohne Volumenzunahme, die den Brückenkernen entspräche, in die normal gebauten Großhirnschenkel über". Die Brücke war nicht vorhanden, Pyramiden und Oliven zeichneten sich nicht ab. Die Fissura medialis ventralis war "scharf ausgeprägt, die Decussatio pyramidum angedeutet, der Sulcus lateralis ventralis... nicht vorhanden. Auf der Dorsalseite" war "nur der Sulcus med. dorsalis zu erkennen. Fasciculus dorsomed. und dorsolat. und die Tubercula" fehlten. "Zwischen den Großhirnhemisphären" sah "man direkt auf den Thalamus: es fehlt der kaudale Teil des Balkens".

Die Ähnlichkeit mit dem obenerwähnten, durch Forteza u.a.

beschriebenen Fall eines Mosaiks mit Trisomie D liegt hier auf der Hand, der Nachweis, daß es sich im Falle Heins um eben eine solche D-Trisomie handelte, wird freilich nachträglich nicht mehr zu führen sein; er wäre im Zusammenhang dieser Arbeit zwar auch interessant, aber doch - da bereits oben gezeigt werden konnte, daß Chromosomenaberrationen allgemein und Mosaikkonstitutionen der Gruppe D Visceralbogenmißbildungen zur Folge haben können - nicht von ausschlaggebender Bedeutung.

Mißbildungen im Bereich der Visceralbogenregion finden sich nicht nur beim Mosaiksyndrom, sondern auch bei partiellen Trisomien der Gruppe D. So entsprach in einem von Delhanty und Shapiro beschriebenen Fall der Phänotyp mit Imbezillität, einseitiger Mikrophthalmie, Mikrognathie, hohem Gaumen und beiderseitiger Hydronephrose weitgehend dem der Trisomie D. Die Chromosomenanalyse ergab, daß Duplikation des langen Armes eines Chromosoms D vorlag. Auch zwei Beobachtungen von Zellweger u.a. fügen sich phänotypisch gut in das Bild der Trisomie D ein, doch ist dabei nicht erwiesen, daß ein kleines akrozentrisches Extrachromosom im einen, im anderen Fall ein verlängerter kurzer Arm eines Chromosoms der Gruppe D tatsächlich die Duplikation des sonst bei der Trisomie D betroffenen Chromosoms darstellen (Pfeiffer 1964 a).

Schließlich können auch reziproke Translokationen, die fast stets mit dem Verlust mehr oder weniger großer Chromosomenabschnitte einhergehen, u.a. auch Mißbildungen an Unterkiefer und Ohren verursachen. Mehrere Beispiele für den Fall der reziproken Translokationen mit zentrischer Fusion erwähnt wiederum Pfeiffer, der ihnen gleichzeitig die eigene Beobachtung einer solchen Translokation mit anderem Verschmelzungsmechanismus gegenüberstellt: Das mit dieser Chromosomenanomalie geborene Kind war ein Neugeborenes mit Pseudohermaphroditismus masculinus, kleinem asymmetrischem Kopf mit fliehender Stirn und abgeflachtem rechtem Hinterhaupt, Hypertelorismus mit Epikanthus, Mikrogenie, sowie plumpen, tief angesetzten Ohrmuscheln. Bei der Sektion wurde Mikrozephalie mit Unterentwicklung des Okzipitalhirns, Agenesie

des Corpus callosum und ein Hydrocephalus internus festgestellt, wobei die Vorderhörner nur mangelhaft entwickelt waren. Am Herzen waren Foramen ovale und Ductus arteriosus Botalli noch nicht geschlossen, die linke Lunge zeigte drei Lappen. Es fand sich eine gekerbte Milz und in der Mittellinie hufeisenförmig verschmolzene Nieren, die Hoden lagen kranial des Promontorium. Cytogenetisch lagen in allen Mitosen nur 45 Chromosomen vor; die Gruppe D enthielt nur vier Chromosomen, doch fand sich dafür ein Extrachromosom, das sich auf Grund seiner Größe und Gestalt als Resultat einer reziproken Translokation zwischen den beiden fehlenden akrozentrischen Chromosomen der Paare 13 - 15 deuten ließ. Ein parazentrisches Fragment, das Centromer und der kurze, satellitentragende Arm eines dieser Chromosomen mußte dabei verloren gegangen sein. Die einzelnen Komponenten des Extrachromosoms konnten nicht näher identifiziert werden. In einigen Mitosen war durch sekundäre Constriction etwa in der Mitte der langen Arme des Extrachromosoms möglicherweise die Translokationsstelle markiert.

Der eben geschilderte Phänotyp dieser Chromosomenanomalie, den Pfeiffer selbst als "renofaziale Dysplasie" auffaßte, gleicht in seiner Symptomatik weitgehend den von Wang u.a. erhobenen Befunden; diese Autoren beobachteten bei einem Patienten mit "ziemlich eigenartig" erscheinenden Gesichtszügen große, abnorme Ohren, kleine Mandibula, Epikanthus und Spitzbogengauamen. Die Extremitätenbeteiligung beschränkte sich auf eingeschränkte Abduktionsfähigkeit im Hüftgelenk und eine Vierfingerfurche der rechten Hohlhand; zusätzlich bestanden eine rechtsseitige Leistenhernie und ein Nabelbruch. Die Chromosomenanalyse ergab, daß in diesem Fall "ein Ringchromosom eines Chromosoms der Gruppe D vorlag".

Schwerer als in dem eben wiedergegebenen Fall waren die Mißbildungen bei dem von Bain und Gauld beschriebenen Frühgeborenen: Dieses Kind war durch Mikrophthalmie und Arhinencephalie im Gesichtsbereich entstellt; am Herzen bestand ein Ventrikelseptumdefekt und es fand sich eine reitende

Aorta. Die Untersuchung der Extremitäten ergab Hypo- bzw. Aplasie des Daumens, verkürzte und plumpe Großzehe sowie Syndaktylie zwischen der vierten und fünften Zehe; beide Nieren waren hypoplastisch, hinzu kam ein Uterus bicornis. Bei der Chromosomenanalyse war ebenfalls ein Ringchromosom gefunden worden. Die festgestellten Symptome ordnen sich alle dem Formenkreis der Trisomie D zu.

Nun steht fest, daß dem Phänomen eines Ringchromosoms stets der Verlust der Telomeren zugrunde liegt. Es darf deshalb angenommen werden, daß, falls es sich jeweils um die gleichen D-Chromosomen handelt, in den drei zuletzt beschriebenen Fällen die gleichen Mißbildungskombinationen in verschiedener Penetranz vorliegen. Da jedoch beim Menschen sicher nur wenige autosomale Anomalien nicht letal wirken, gewinnt die Annahme, daß es sich in diesen Fällen tatsächlich immer um das gleiche Chromosomenpaar gehandelt hat, das in allen oder in einem Teil der Zellen völlig oder partiell trisom vorhanden oder deficient war, beträchtlich an Wahrscheinlichkeit.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß Chromosomenanomalien innerhalb der Gruppe D sich in typischen Bildern ausdrücken, und zwar offenbar mit einer gewissen Konstanz in Störungen der Visceralbogenentwicklung und in cerebralen Defekten. Dagegen scheinen bei Mosaikkonstitution, partiellen Trisomien und reziproken Translokationen Mißbildungen der Extremitäten und Fehlbildungen innerer Organe in geringerem Maße aufzutreten als beim kompletten Trisomie-D-Syndrom. Die einschlägigen Schädigungen in der Entwicklung des ersten Visceralbogens und der benachbarten Regionen manifestieren sich in oft mit Epikanthus verbundenen Augendefekten, in verschiedenen Varianten der Arhinencephalie (Pfeiffer 1964 b). Mißbildungen der Ohren, häufig in Verbindung mit Taubheit, ferner Mikrogenie und nicht selten Hasenscharte und Palatoschisis.

Schon oben wurde erwähnt und auch Pfeiffer (1964 a) weist darauf hin, daß jede Deutung dieser Befunde noch weitgehend spekulativen Charakter hat. Da schon die Variabilität

des Phänotyps der kompletten Trisomie D noch so ungenau umgrenzt ist, läßt sich bei Mosaiken und partiellen Trisomien vorerst so wenig wie bei Deficiencies die phänotypische Symptomatik direkt in Korrelation zu dem causal zugrunde liegenden chromosomal Befund setzen. Überhaupt ist die phänogenetische Wirkungsweise der Chromosomenaberrationen noch weithin unbekannt. Hier wäre etwa die von Becak u.a. veröffentlichte Beobachtung eines chromosomal¹en Mosaiks der Gruppe D bei zwei Kindern zu nennen, wobei die klinische Symptomatologie keineswegs dem oben entworfenen Bild entsprach, sondern in einer congenitalen generalisierten Analgesie bestand.

Für die Vermehrung sowohl wie für die Verminderung genetischen Materials liegen noch kaum Anhaltspunkte vor, ob ihre Wirkung auf dem Einfluß spezifischer Gene beruht, oder ob sie vielmehr auf allgemeine Störungen des Gen-Gleichgewichtes zurückzuführen ist. Immerhin liegt die Vermutung nahe, daß jedenfalls beim Trisomie-D-Syndrom die letztgenannte Möglichkeit mindestens z.T. verwirklicht ist, da Duplikationen und Defizienzen weitgehend ähnliche Schadensbilder hervorzurufen vermögen.

- c) Als weitere autosomale Chromosomenvariante mit Rückwirkungen auf die Entwicklung der Visceralbogenregion ist das Trisomie-E-Syndrom zu beachten. Auch dieses Syndrom weist einen großen Schwankungsbereich seiner Symptome auf. Darum sollen hier ebenfalls in tabellarischer Form die wichtigsten Charakteristika dieses Mißbildungstypus aufgeführt werden.

Bemerkung: Der in den folgenden Tabellen zuunterst angeführte Fall Waardenburgs bleibt bei den Gesamtsummen unberücksichtigt, da zur Zeit seiner Veröffentlichung, im Jahre 1934, Chromosomenanalysen noch nicht durchgeführt werden konnten.

Tabelle V

Deformitäten im Bereich des Gesichtes, besonders der Visceralbogenregion als Symptome der E-Trisomie (Trisomie 18).

Edwards u.a.	Kleine Mandibula (zurückweichendes Kinn)	Tiefsetzende miß- bildete Ohren	Kleiner dreiecki- ger Mund	Anomalie der Aus- gen oder Lider	Gaumenfehlbildung
Smith u. Mitarb. 1) (7 Fälle)	+++++	+++++	--00000	+--00000	00000000
Crawford	+	+	+	+	0
Uehida und Bowman	+	(etwas tiefsitzendes rechtes Ohr mit runzlicher Muschel)	0	0 (bilaterale Pto- sis, flache Orbitae)	+
Schade u.a. (5 Fälle)	+++	++-	++0	++-	000
Saller 1963	+	+	+	+	+
Pfeiffer und Häther	+	+	(Frage der Zugehö- rigkeit des Pierre- Robin-Syndroms noch ungeklärt)	(Epikanthus med., häufig Kongolismus, Katarakt)	(Lippen-Kiefer- Gaumenspalte)
Waardenburg 1934	+	(gelegentl. Gehör- gangsatresie)	+	+	+
			(trapezoide Mund- kontur)	(Hypertelorismus, häufig Epikanthus med.)	(Spitzbogen- gaumen)
			(Mund klein, fisch- ähnlich, Zunge klein, nach hinten verla- ngert)	+	+
				(antimong. Lidspal- tenverwachsung, nicht völlig zu schließen ka- munkel etwas vergröß- ert, nach vorn gezogen, kein eigentl. Epikan- thus)	(Gaumenspalte)
Gesamt:	15 von 15	14 von 15	6 von 15	5 von 15	3 von 15

1) Smith, Patau u.a. 1961 b, Patau, Therman, Smith, de Kars 1961 c.

Schädelungen des Zentralnervensystems und des Gehirnschädels als Zeichen der Trisomie E.

Schädel- veränderung	Geistige Retardierung		Schädel- deformität		Gehirn- und Nerv- veränderungen		Weite Nähte und Fontanellen	
Kwards u.a.	+		+		+		+	
Smith u. Kitarb. - vgl. Tab. V - (7 Fälle)	+++++		(beistam. Gestalten ter Kopf, weiter Occi- pital-, enger Frontaldurchmesser, breite, flache Nasen- wurzel)		(vorderes Drittel der Falx eng, bei beschränkter Aus- dehnung in der Pisaurer Linie)		(weit offene metopie- sche Naht, weite vor- dere Fontanelle)	
Crawford	+		+		+		-	
Uehida und K. Bowman	0		(relativ langer Kopf mit prominentem Occiput)		0		0	
Schade u.a. (3 Fälle)	+++		+++		++ (fehlende Falx cerebr.)		000	
Saller 1963	+		0		0		0	
Pfeiffer und Hütter	+	(psychomotori- sche Entwicklungs- verzögerung)	+	(deformierter Hirn- schädel, prominente Occiput, Asymmetrie des Gesichtsschädels)	+	(Hirnerve- nen- läsionen)	+	(Persistenz der Frontalnaht)
Wardenburg 1934	0		+	(Papageiennase, an- timongoloider Lid- spaltenverlauf)	0		+	(Vordere Fontanelle sehr ausgedehnt, Klei- ne Fontanelle größer als normal, Pfeilnaht weit klaffend)
Gesamt:	14 von 15		12 von 15		5 von 15		2 von 15	

Tabelle VII

Mißbildungen des Herzens und der inneren Organe bei Trisomie E.

	Ventrikelseptum=defekt	Offener Ductus arteriosus	Renale Anomalie	Weechelsches Divertikel	Heterotop. Pankreasgewebe	Inguinal- oder Umbilicalhernie	Zwerchfellhernie	Lungenbeteligung
Edwards u.s.	+ (hoher Ventrikelseptumdefekt)	+ (2 mm Durchmesser)	0	0	0	-	0	0
Smith u. Mitarb. - vgl. Tab. V - (7 Fälle)	+++++	+++++0	++++000	+++++0	+++++000	+++++	+++++	0000000
Crawford	+ (großer Defekt)	-	0	0	0	0	0	0
Uehide und Bowman	+ (großer Defekt)	-	0	0	0	0	0	+
Schade u.s. (5 Fälle)	+++	++	000	000	000	000	000	(pulmonale Hypertension) 000
Seller 1963	+ (Mißbildung des Herzens)	+ (Mißbildung der großen Gefäße)	+	0	0	0	0	0
Pfeiffer und Hüther	+ (Mißbildung der großen Gefäße, Dextroposition der Aorta)	+	+ (multiple Nierenzysten, Hufeisen, Niere, Doppelureter)	+	+	0	+ (Muskellücken im Zwerchfell, zusätzlich Rectusdiastase, Hypo- bzw. Apasien von Deltoideus und Thener)	+ (Kompressionsatelektase der linken Lunge)
Wagdenburg 1934	- (dafür: Vorhofseptumdefekt, weit offenes Foramen ovale)	+	0	0	0	0	0	0
Gesamt:	14 von 15	11 von 15	7 von 15	6 von 15	5 von 15	5 von 15	4 von 15	2 von 15

Tabelle VIII

Extremitätenmibildungen im Rahmen des Trisomie-E-Syndroms.

	Flexion der Finger, wobei der 2. den 3. überkreuzt	Dorsalflexion Zehen	Syndaktylien	Kurze Zehen bzw. Finger	Talipes equinovarus	Vierfinger- führe
Kwards u.s.	+	0	+ (Schwimmbildung zwischen 2. und 3. Zehe	+ (sehr kurze, dicke Zehen)	0	0
Saitz u. Mierd. - vgl. Tab. V - (7 Fälle)	+++++	+++++00	+00000	--00000	0000000	0000000
Crawford	-	0	-			0
Uchida und Bowman	+ (2. und 5. Finger überkreuzen die beiden mittleren)	0	+ (an den Zehen beider Füße)	+ (kurzer Hallux)	0	0
Schade u.s. (3 Fälle)	++	000	+00 (an den Zehen)	++ (kurzer Hallux)	000	000
Saller 1965	+ (evtl. zusätzliche Dysmelien)	+	+	0	("Dysmeliesyndrom")	+
Pfeiffer und Hübner	+ (Gelenkkontrakturen, extreme Unterabduktion der Hände, Fingerkontrakturen, der 2. überkreuzt den 3.)	+ (Hammerzehen, Kontrakturen)	+ (an beiden Füßen zwischen 2. und 3. Zehe)	+ (schmächtiger Daumen)	+ (hochgradig, rechts, geringer links)	+ (zusätzlich ohnehin rechter ist. Pseudoparalyse)
Waardenburg 1934	+ (3. Finger überkreuzt den 4., Endglied des 4. Fingers nach dem 3. zu abgelenkt, Kontrakturen der Ellenbogen und Kniegelenke)	0	+ (Grundphalangen der vier Finger sowie 4. u. 5. Phalanx hänge verschoben)	+ (Fehlen der Nägel und Endglieder der Daumen, am 2. Finger zwei Nägel auf gestülpter Endphalanx, 4. u. 5. Finger d. Füßen fehlt die 1. od. 2. Zehe)	0	0
Gesamt:	13 von 15	7 von 15	6 von 15	5 von 15	3 von 15	2 von 15

Tabelle IX

Andere Störungen der körperlichen Entwicklung bei der Trisomie E.

	Schlechtes Gedeihen	Mäßige Muskel= hypertonie	Cutis laxa	Thoraxdeformität
Edwards u.a.	+	0	0	+
Smith u.Mitarb. vgl.Tab.V - (7 Fälle)	++++++	++++++	0000000	0000000
Srawford	0	0	+	0
Ichida und Bowman	0	0	+ (lockere Haut= falten)	0
Schade u.a. (3 Fälle)	000	000	++-	+++ (Hühnerbrust)
Saller 1963	+	+	+ (vgl.Turner= syndrom)	+ (kurzes,kleines Sternum)
Pfeiffer und Hüther	+ (psychomotor. Entwicklungs= hemmung)	+	+ (oft echtes oder vorgetäushtes Pterygium colli)	+ (Schildthorax,kurzes, oft ungegliedertes Sternum)
Wardenburg 1934	0	0	0	0
Gesamt:	10 von 15	9 von 15	6 von 15	6 von 15

An weiteren Anomalien hatte Waardenburg (1934) bei seinem Probanden Standaabweichung der Schlüsselbeine mit übernormaler Schulterbeweglichkeit nach vorn sowie Kryptorchismus und Pseudohermaphroditismus beschrieben. Auch Edwards u.a. hatten die Schultern des von ihnen beobachteten Kindes überbeweglich (fast bis zur Berührung) gefunden, zusätzlich waren in diesem Falle Leber und Milz vergrößert gewesen, das Mesenterium nicht fixiert und der Thymus deutlich zurückgebildet, während Hypospadie bei dem von Pfeiffer und Hüther untersuchten Knaben vorlag. In dem von Crawford publizierten Fall war zusätzliche Dextrokardie vorhanden gewesen. Uchida und Bowman hatten bei dem von ihnen beschriebenen Mädchen die Trisomie E mit xxx-Trisomie kombiniert gefunden.

Über die Lebensfähigkeit der von Trisomie E betroffenen Kinder fanden sich in den für die Tabellen herangezogenen Veröffentlichungen keine detaillierten Angaben. Nach Ferguson-Smith (1962) lag das durchschnittlich erreichte Lebensalter für Mädchen bei 86,7, für Knaben bei 92,5 Tagen. Nach Heinrichs waren von 38 betroffenen Kindern zur Zeit seiner Publikation 8 noch am Leben, die durchschnittliche Lebenszeit der übrigen Kinder hatte 98,1 Tage betragen.

Von den 7 durch Smith u. Mitarb. beschriebenen Kindern waren 5 weiblichen, 2 männlichen Geschlechts gewesen. An Knaben hatten Pfeiffer und Hüther und auch Waardenburg (1934) die oben angeführten Symptome gefunden, während Edwards u.a., Crawford sowie Uchida und Bowman die Trisomie bei Mädchen beobachtet hatten. Rechnet man den Fall Waardenburgs hier mit ein, ergibt sich also ein Geschlechtsquotient von 8 weiblichen zu 4 männlichen Kindern. Von Ferguson-Smith (1962) wird die Geschlechtsrelation Mädchen:Knaben mit 22:9 angegeben, Heinrichs nennt die Zahl von 30 Mädchen: 6 Knaben (in zwei Fällen sei das Geschlecht des Kindes unbekannt gewesen); Pfeiffer (1964 b) beziffert das Geschlechtsverhältnis Mädchen:Knaben mit 29:13.

Das Alter der Mütter der 7 von Smith u. Mitarb. untersuchten Kinder betrug 21, 30, 37, 39, 43, 46 und 46 Jahre, in dem durch Pfeiffer und Hüther veröffentlichten Fall war die Mutter des infolge einer Trisomie E mißbildeten Kindes 45 Jahre alt gewesen. Bemerkenswert mag weiterhin der Hinweis von Uchida und Bowman sein, daß die Mutter des von ihnen beobachteten Mädchens 10 Jahre vor dessen Geburt und bis in den 5. Schwangerschaftsmonat hinein als Röntgenassistentin tätig gewesen war und außerdem selbst unter einer rechtsseitigen Hydro-nephrose litt.

Auch für die Mütter von Kindern mit Trisomie 18 ergibt sich aus diesen Angaben ein im Vergleich mit dem der Mütter gesunder Kinder erhöhtes Durchschnittsalter. Das wird von Heinrichs bestätigt, der das durchschnittliche Alter der Väter (für 35 Fälle) mit 33,8, das der Mütter (für 36 Fälle) mit 31,3 Jahren errechnete und dabei auch die von der Trisomie 21 her wohlbekannte deutliche Zweigipfligkeit der Kurve der Altersverteilung beobachtete.

Zusammenfassend sei zu den Tabellen V bis IX bemerkt:

1. Grundsätzlich gilt für die statistische Auswertbarkeit der gebotenen Angaben sinngemäß dasselbe wie für die Tabellen I-IV, vgl. o. S.28 Mitgeteilt wurden, nach Angabe von Pfeiffer und Hüther, bis zum Jahre 1965 mehr als 25 Fälle dieses Trisomie-E-Syndroms. Teller und Pfeiffer nennen 30, Heinrichs 38 Fälle des Syndroms, wobei allerdings in einigen Fällen die Chromosomenzählung unterblieben sei. Für das Jahr 1964 gibt Pfeiffer (1964 b) die Gesamtzahl von 42 cytologisch als Trisomie E gesicherten Fällen. Davon sind in den vorliegenden Tabellen 15 erfasst. Anspruch auf Vollständigkeit wird also nicht erhoben, er würde ja auch durch jeden seitdem hinzugekommenen und durch jeden künftigen neuen Fall hinfällig.

2. Immerhin läßt sich auf Grund des hier erfaßten Materials soviel mit einiger Verlässlichkeit sagen, daß auch bei der Trisomie E die Schädigungen im Bereich der Visceralbogenregion zu den am häufigsten belegten gehören und in einzelnen Ausprägungen - etwa als Mandibula-Hypoplasie - regelmäßig festgestellt wurden. Wenn es also auch in diesem Falle zu keinem schlüssigen Beweis für eine starre Korrelation reicht, so ergibt sich immerhin wiederum ein gewichtiges Präjudiz für die Möglichkeit eines Kausalzusammenhangs des charakteristischen Phänotyps mit dieser Chromosomenaberration.

- d) Als letzter selbständiger Mißbildungstyp, der auf Chromosomenanomalie zurückgeführt wird, wäre schließlich das Oral-Facial-Digital-(OFD)-Syndrom zu nennen. Diese Kombination umfaßt Mißbildungen, die Mundhöhle, faciale Strukturen und Extremitäten betreffen. Zuerst wurde dieses charakteristische Fehlbildungsmuster als klinische Einheit erkannt von Papillon-Léage und Psaume im Jahre 1954. Die Symptome des Syndroms, dessen ätiologische Einheit anzuzweifeln kein Anlaß besteht, sind im einzelnen folgende:

Mißbildungen der Mundhöhle, die darin bestanden, daß durch abnorm entwickelte Gewebestränge, Frenula, Zunge und Kiefer gespalten wurden, waren das Symptom, welches schon Papillon-Léage bei den von ihnen beschriebenen 8 Patienten am deut-

lichsten hervorhoben. Die durch Extension der Gewebsbrücken entstandenen Spalten lagen in der Gegend der lateralen Incisivi und der Canini. Außerdem bestand meistens eine Hypoplasie der Schädelbasis bei vergrößertem Interorbitalabstand; zusätzlich waren mediale Lippenspalte, sowie Gaumenspalte und Aplasie der Nasenflügelknorpel beobachtet worden. Geistige Retardierung und familiärer Tremor bezeichneten die Beteiligung des Zentralnervensystems, die Extremitäten waren durch Mißbildung der Finger, häutige Syndaktylien oder Dreizackhand betroffen. Auch Hautanomalien wurden beobachtet. Bei den von Gorlin, Anderson und Scott untersuchten vier Mitgliedern einer Familie, zwei Schwestern, deren Mutter und deren Großmutter, waren die charakteristischen Symptome in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden, einzelne Manifestationen konnten ganz fehlen. In allen vier Fällen fanden sich die typischen fibrösen Bänder zwischen Zahnalveolen und Wangenschleimhaut, sowie die Furchung der Zunge, dreimal lag Gaumen- bzw. Lippenspalte vor, je zweimal fanden sich Beteiligung des Zentralnervensystems in Form geistiger Retardierung, familiärer Tremor und Haaranomalien (spärlicher Haarwuchs), einmal Pseudohypertelorismus (Dystopia canthorum), hypoplastische Nasenflügel bei schnalbelförmiger Nase und Klino-daktylie.

Patau u.a. (1961 b) ebenso wie Ruess u.a. schilderten die typische Symptomatologie folgendermaßen:

Die dominierenden Mißbildungen der Mundhöhle

erstrecken sich auf Gaumen, Zunge, Alveolarfortsätze und die fibrösen Gewebsbrücken. Im Bereich des harten Gaumens findet sich häufig eine submucöse Gaumenspalte; die ebenfalls häufigen Spalten des weichen Gaumens sind insofern atypisch, als sie nicht in der Mittellinie, sondern asymmetrisch gelegen sind. Die Zunge ist meist durch charakteristische Furchen beteiligt, die bisweilen eine lappenartige Struktur der Zunge bedingen, manchmal auch zu einer Lingua bifida führen. Zwischen den Alveolarfortsätzen und der Wangenschleimhaut spannen sich fibröse Bindegewebsbrücken aus, die in die Alveolarfortsätze

der Mandibula einzuschneiden scheinen. In der Umgebung dieser fibrösen Bänder kommen Fehlposition der Zähne oder eine Zahnunterzahl, auch Schmelzhypoplasien vor.

Die Mißbildungen der facialen Strukturen

betreffen in wechselnder Ausdehnung Orbitae, Nase, Lippen und Unterkiefer. Die Orbitae sind nicht selten hypertelorisch, die Knorpel der Nasenflügel oft hypoplastisch und verkürzt, die Nase selbst kann Schnabelform haben. Die Fossa anterior der Schädelbasis ist steil, der Boden der Fossa posterior ist nach abwärts und vorne geneigt. Die Unterhöhe des Gesichtes erscheint überhöht, das Gesichtspröfil zeigt eine durch Mandibulahypoplasie hervorgerufene Retrogenie. Die Oberlippe weist häufig einen medianen Defekt auf.

Als Mißbildungen der Extremitäten

traten geringe Deformitäten der Hände und Füße in Erscheinung: Die Zehen und besonders die Finger können durch Brachydaktylie, Klinodaktylie, unvollständige Syndaktylien und ein atypisches Verhältnis der Fingergrößen abnorm gestaltet sein. Diese Formabweichungen gehen auf ungleichmäßiges Wachstum der kurzen Röhrenknochen der Hände und Füße zurück. Bei einigen Patienten deckte das Röntgenbild unregelmäßige, netzartig aufgehellte Bezirke dieser Knochen über den ganzen Schaft bis in die Metaphysen auf.

Zusätzlich zu diesen - wie der Name sagt, das typische Syndrom charakterisierenden - Mißbildungen wurden in einer nicht geringen Anzahl von Beobachtungen Beteiligung des Zentralnervensystems, die sich vor allem in geistiger Retardierung äußerte, und einige weitere Begleitfehlbildungen beschrieben, und zwar Anomalien der Haut (trocken, evtl. mit granulierter Oberfläche) und der Haare (spärlicher Haarwuchs bis Alopecie), Hydrocephalus oder Hydranencephalie. Der Tremor war von Ruess u.a. in keinem der Fälle beobachtet worden.

Bei zwei der 12 von Patau (1961 b) untersuchten Patienten - die Gesamtzahl der bekannt gewordenen Fälle liegt wesentlich höher, nach Gorlin bereits 1961 über 20 - , einem Mädchen und seiner Mutter, ergab die Chromosomenanalyse folgenden interessanten Befund: Bei diesen beiden Patientinnen war jeweils der eine Arm eines der Chromosomen Nr.1 zu groß, während der andere normal erschien. Der in der Länge von der Norm abweichende Arm war auch strukturell verändert, und

zwar in der dem Centromer nahegelegenen Region. Weitere genaue Beobachtungen ließen erkennen, daß das an das Chromosom 1 angereihte Extrasegment von einem Donatorchromosom der Gruppe 6 - 12 abzuleiten ist, nämlich von dem durch eine sekundäre Constriction seines langen Armes innerhalb der Gruppe charakterisierten Chromosoms C' (de la Chapelle). Ein bestimmtes trisom vorhandenes Segment dieses Chromosoms C' scheint demnach den geschilderten Mißbildungstypus zu verursachen, und zwar sind es vermutlich die distal der sekundären Constriction auf dem euchromatischen Anteil des langen Armes von C' gelegenen Gene, welche für die komplexe Symptomatologie des OFD-Syndroms verantwortlich sind.

Als Ursache des Syndroms darf also die partielle Trisomie eben dieses Chromosoms gelten. Mit dieser Annahme stimmt auch der von Gorlin, Anderson und Scott beobachtete und durch das eben erwähnte Beispiel jener beiden Fälle, bei denen die Chromosomenanomalie entdeckt wurde, ebenfalls belegte dominante Vererbungsmodus überein. Daneben besteht die Möglichkeit, daß diese partielle Trisomie für Knaben als letal zu gelten hat. Bisher wurde das Syndrom nur bei Mädchen festgestellt und auch dem im Falle eines solchen Letaleffektes zu erwartenden Geschlechtsverhältnis von 2:1 Mädchen:Knaben entsprechen die Stammbäume (Ruess u.a.). Daß tatsächlich das OFD-Syndrom immer durch eine solche partielle Trisomie bedingt wird, läßt sich nicht widerlegen durch das offensichtliche Fehlen von Chromosomenanomalien bei den meisten der beobachteten Fälle; denn ein kleines Extrasegment kann unter weniger günstigen Bedingungen als in diesem Falle, wo es an das relativ leicht zu beurteilende Chromosom Nr.1 angefügt erschien, sicher unentdeckt bleiben (Ruess u.a.).

Daß bei diesem Syndrom die Visceralbogenregion besonders in Mitleidenschaft gezogen wird, deutet sich bereits im Namen an, der ja gerade auf Mißbildungen des Oral- und Facial-Bereiches hindeutet. Eben auch die so häufig beobachteten Zungenanomalien weisen in dieser Richtung. Gorlin, Anderson und Scott erwähnen eine Beobachtung, wobei eine fünfzigjährige Frau keines der übrigen Symptome, jedoch eine Lingua bifida mit einem auf der Unterseite der Zunge in der Trennungsfurche hängenden kleinen fibrösen Gewebestück aufwies. Ein von Veau und Ruppe beschriebener, fast identischer Fall ist nach Gorlin u.a. bei Papillon-Léage und Psaume zitiert. Für die Herkunft dieser fibrösen Masse

läßt sich wahrscheinlich machen, daß sie das Tuberculum impar darstellt. Dieses Tuberculum wird beim Embryo in der dritten Entwicklungswoche sichtbar; es liegt zwischen dem ersten und zweiten Kiemenbogen auf dem vorderen Pharynx-wall und wird unter normalen Bedingungen von den Tubercula lateralia überwachsen.

Die Ursache für die Variabilität des OFD-Syndroms und dafür, daß bisweilen einige Symptome fehlen, sehen Ruess u.a. darin, daß Extrachromosomenstücke in verschiedener Größe auftreten können, und also in einem Segment nicht alle für das Vollsyndrom verantwortlichen Gene vorhanden zu sein brauchen.

Diese Überlegungen geben zu der Vermutung Anlaß, es könnte eine Reihe weiterer Syndrome bestehen, die ebenfalls wenn nicht durch vollständige, so doch durch partielle Trisomien anderer Chromosomen verursacht werden. Dieser Gedanke gewinnt umso stärker an Wahrscheinlichkeit, als komplette Trisomie für die meisten der 22 Autosomen des menschlichen Genoms letale Wirkungen hat; dagegen könnten Chromosomen, für die lebensfähige Trisomie nicht möglich ist, immer noch zu einer Vielzahl lebensfähiger partieller Trisomien Anlaß geben. Als weiteres Beispiel einer solchen Teiltrisomie wäre möglicherweise das Marfan-Syndrom zu betrachten, bei dem in zwei Fällen von Tijo, Puck und Robinson ein auffallend großer zusätzlicher Chromosomensatellit gefunden worden war.

Unter gewissen Vorbehalten dürfen hier noch einige weitere Einzelbeobachtungen angeführt werden, die ebenfalls vom gleichzeitigen Vorkommen chromosomaler Anomalien mit multiplen Mißbildungen berichten, und dabei wiederum die Visceralbogenregion als in Mitleidenschaft gezogen darstellen. Auf die Publikation eines Falles vollständiger Triploidie mit xxy-Geschlechtschromosomenconstitution beim Menschen durch Böök und Santesson (1960 und 1961) wurde bereits kurz hingedeutet. Das von dieser Chromosomenanomalie befallene Kind war allgemein unterentwickelt, wies knöcherne und häutige Syndaktylien auf und litt unter einer Porencephalie. Als Zeichen einer Beteiligung der Visceralbogenregion fand sich Mikrognathie.

Im Gegensatz zu diesem letztgenannten, auch sonst bei Chromosomenaberrationen häufigen Symptom der Unterentwicklung der Mandibula wurde bei xxxxy-Polysomie in 3 von 16 Fällen eine deutliche Progenie beobachtet. Dieses xxxxy-Syndrom stellt eine der nicht seltenen Varianten des Klinefelter-Syndroms dar; entsprechend der mit der Zahl der x-Chromosomen zunehmenden Heftigkeit von Oligophrenie und extragenitalen Symptomen sind Träger der xxxxy-Constitution imbezill bis idiotisch.

Unter den zusätzlichen weiteren Mißbildungen sind Skelettveränderungen wie radioulnare Synostosen, Wirbelsäulenfehlbildungen, Minderwuchs, sowie Mikro- und Brachycephalie am häufigsten. Nicht selten wurden außer der Progenie auch Hypertelorismus evtl. mit Epicanthus, Strabismus, Myopie und Wolfsrachen beobachtet (Prader u.a., Pfeiffer 1964 b).

Die - möglicherweise das Chromosom Nr.22 betreffende - sogenannte G-Trisomie soll phänotypisch durch drei verschiedene Erscheinungsformen charakterisiert sein, die eventuell als Glieder einer teratologischen Reihe aufgefaßt werden können und in wechselnder Ausprägung Cerebraldefekte bei Schizophrenie mit Muskelhypotonie, Brachycephalie, Ohrmuscheldysplasien, Mikrogenie, Strabismus und Epicanthus sowie mit Hypogenitalismus und leichten Extremitätenfehlbildungen kombinieren (Schade, Pfeiffer 1964 b). Die causale Bedeutung einer Trisomie 22 für ein bestimmtes Mißbildungssyndrom ist noch nicht endgültig geklärt; es ist bei der geringen Anzahl der bisher veröffentlichten Fälle (nach Pfeiffer 1964 b: sieben) und bei der relativ weit streuenden dabei beobachteten klinischen Symptomatologie noch kein Beweis für die causale Verknüpfung beider Phänomene erbracht.

Daß der Nachweis einer Chromosomenanomalie nicht von vornherein einen Beweis dafür bietet, daß in der Chromosomenaberration tatsächlich die Ursache für das Auftreten einer Mißbildung gelegen ist, wurde schon mehrfach betont. Diese immer wieder zu bedenkende Einschränkung wird gerade auch durch die eben angeführten Befunde unterstrichen. Umgekehrt

aber muß nicht in jedem Fall das Fehlen eines solchen Nachweises das ätiologische Zugrundeliegen einer Chromosomenanomalie ausschließen. Bereits die Einbeziehung der Ergebnisse Waardenburgs in den Abschnitt über die Trisomie E weist darauf hin, daß eine Reihe früher isolierter Syndrome auf Grund ihres Phänotyps dem Rahmen der Chromosomenaberrationen einzuordnen ist. Als Beispiele seien nur genannt das Pierre-Robinsche Syndrom und die sogenannte Dyskranio-pygophalangie mit der Trias (1.) Mikrognathie mit Ohrmißbildung, (2.) Hexa- und Syndaktylie, (3.) Urogenitalmilbildungen, aber auch vielen anderen möglichen Mißbildungen. In diesem Zusammenhang wäre schließlich auch an die Panmyelopathie nach Fanconi zu denken, wobei dann einmal mehr sich ein auch sonst nicht selten beobachteter beachtenswerter Zusammenhang zwischen Chromosomenaberration und Blutkrankheit ergäbe. Die Symptomatologie dieser Panmyelopathie setzt sich, abgesehen vom Blutbild, zusammen aus Radius- und Daumenaplasie sowie gelegentlich Hypoplasie oder Verdoppelung des Daumens, Mikrophthalmie, Mißbildungen der Ohrmuscheln, Gehörgangsatresie, Facialis- und Augenmuskellähmung, Uterus bicornis, Hüftluxation, Oesophagusatresie, Herzfehler, Nierenaplasie, Duodenal- oder Analatresie (Saller 1963).

Doch bei all den Zuordnungen der letztgenannten Syndrome handelt es sich, wie gesagt, nur um den Versuch eines Ausblicks, um Hypothesen, die aber durch Chromosomenanalysen nachzuprüfen immerhin lohnend sein dürfte.

Nachdem in den vorausgegangenen Abschnitten gezeigt werden konnte, daß die meisten der bisher bekannten Chromosomenaberrationen mit Visceralbogenfehlbildungen verbunden sind, ist es nicht verwunderlich, wenn sich auch die Frage erhob, ob etwa auch das typische Syndrom der Dmf. auf Chromosomenaberration zurückzuführen sei. Siebner hat den Versuch unternommen, eine evtl. vorliegende Chromosomenanomalie nachzuweisen. Sein Proband war ein siebzehnjähriger Junge mit mittelgradiger Ausprägung einer sporadisch aufgetretenen Dmf., der zusätzlich unter Minderwuchs und Retardierung der Sexualentwicklung litt. Die Untersuchungen an Knochenmark- und Blutzellkulturen ergaben keinerlei Anhalt für einen aneuplo-

iden Chromosomensatz, auch strukturelle Anomalien, Abbrüche oder Verlängerungen einzelner Arme ließen sich nicht feststellen. Freilich ist damit die Möglichkeit etwa einer partiellen, mikroskopisch nicht erkennbaren Trisomie noch nicht endgültig ausgeschlossen. Man kann den von Siebner selbst geäußerten Wunsch nach der chromosomalen Analyse weiterer Fälle von Dmf., besonders solcher mit stärkerer Ausprägung der Mißbildung - und, so möchte man hinzufügen, nach Möglichkeit gerade auch solcher mit familiärer Tradierung des Syndroms - nur unterstreichen.

Im Rückblick auf die bisherigen Abschnitte der vorliegenden Arbeit läßt sich feststellen, daß an den Mißbildungen der Visceralbogenregion verschiedenartige endogene, im Erbgang verankerte oder allenfalls mittelbar exogene, auf die nachfolgenden Generationen sich auswirkende Faktoren (Mutationen) beteiligt sein können. Bisher noch nicht gefragt wurde nach der Möglichkeit direkt einwirkender, rein exogener und daher auch nicht weiter vererbbarer Schädigungen, die sich auf die Gestaltung der Visceralbogenregion auswirken. Praktisch ist diese Möglichkeit in all denjenigen Fällen auszuschließen, in denen die Fehlbildungen in irgend einer Weise familiär tradiert erscheinen, also offensichtlich im Erbgang verankert sind. Wohl aber bleibt in allen Fällen eines isolierten Phänotyps zu fragen, ob und inwieweit exogene Einflüsse die Fehlbildung verursacht haben können. Deshalb soll nun darauf eingegangen werden, inwieweit solche schädlichen Umwelteinflüsse zur Genese von Mißbildungen der Derivate des ersten Kiemenbogens Anlaß geben können.

5. Exogene Noxen und Visceralbogenmißbildungen.

Es liegt auf der Hand, daß gerade in sporadisch aufgetretenen Fällen von typischen Mißbildungen, wie sie aus Entwicklungsstörungen der Visceralbogenregion resultieren, auf die Möglichkeit ihrer Genese durch peristatische Einflüsse geachtet wurde. So halten es viele Autoren, die sich mit dieser Mißbildungsgruppe, dabei meistens mit der auffallenden und charakteristischen Dmf. und den ihr verwandten Syndromen befaßten, für

durchaus wahrscheinlich, daß auch exogene Faktoren für die Entstehung dieser Fehlbildungen verantwortlich sein können, ja es finden sich in einer Reihe der Veröffentlichungen auffällige Schwangerschaftsanamnesen, welche die causale Bedeutung peristatischer Faktoren unterstreichen.

Um die Bedeutung exogener Noxen für die Entstehung von Kopfmißbildungen zu belegen, sind vor allem Tierversuche heranzuziehen, in denen es gelang, bestimmte Fehlbildungen durch exogene Einflüsse zu erzeugen.

Wolff (1924) hatte durch gezielte Röntgenbestrahlung des Mes- und Rhombencephalon von Hühnerembryonen otocephale Mißbildungen hervorgerufen.

Warkany (1944) bewirkte ähnliche Mißbildungen bei Ratten, indem er sie einer Riboflavinmangel-Diät aussetzte.

Hövels (1953 b) weist auf eine Reihe weiterer Tierexperimenteller Untersuchungen an Meerschweinchen, Fischen, Amphibien und Hühnern hin, die ebenfalls die Möglichkeit der exogenen Genese von Visceralbogenmißbildungen belegen.

Werthemann (1955) bemerkt, daß durch operative Defektsetzung im Kopforganisatorbereich ebenso wie durch chemische Agentien und Sauerstoffmangel sich die Mißbildungsgruppen der Otocephalie, Cyclopie, Arhinencephalie und Sphaerocephalie kopieren lassen. Für die Auswirkung radiogener Noxen während der Frühentwicklung bezieht Werthemann sich hauptsächlich auf die von Wright und Wagner (1934) an Meerschweinchen durchgeführten Versuche.

Degenhardt (1959) beobachtete ein doppelseitig ausgebildetes oculovertebrales Syndrom der Jungtiere bei Sauerstoffmangelsituation trächtiger Kaninchen am 8. Tag.

Lund, Degenhardt und Badtke (1962) fanden in Experimenten an Kaninchen und Mäusen bestätigt, daß es in frühen Entwicklungsphasen des Keimlings durch exogene Faktoren gelingt, cranio-faciale Dysplasien mannigfaltiger Ausprägung zu erzielen, die durchaus einen Vergleich mit menschlichen Fehlbildungen zulassen.

Die Ergebnisse dieser Tierexperimente dürfen als gesichert angesehen werden. Auf Grund der Tatsache, daß also Visceralbogenmißbildungen bei Tieren durch exogene Schädigung hervorgerufen werden können, liegt eine Übertragung dieses Sachverhaltes auch auf den menschlichen Bereich nahe. Dennoch muß festgestellt werden, daß die meisten der bisherigen einschlägigen Beobachtungen, die für die peristatische Verursachung von Fehlbildungen des Visceralbogenbereiches beim Menschen heranzuziehen wären, zum Teil doch nicht mehr als vage Vermutungen in dieser Richtung erlauben und einer formalen Kritik selten standzuhalten vermögen.

Mann (1943) vermutete die Wirksamkeit von Umwelteinflüssen in Form einer Mangelernährung durch unvollständige Fixierung des Eies.

Nager und de Reynier (1948) sahen die Ursache eines Falles von Dysostosis mandibularis in einer möglicherweise durch den Alkoholismus der Eltern des betreffenden Kindes bedingten erworbenen Keimläsion und zogen als mögliche Mißbildungsursache auch für die übrigen von ihnen beschriebenen Fälle fast ausschließlich erworbene Störungen in Betracht.

Roussel (1951) machte exogene Einflüsse verantwortlich und

Weyers (1951 a,b) vermutet, daß in einem der von ihm beschriebenen Fälle, wo das dritte Kind junger Eltern die Gesichtsmißbildung aufwies, exogene Schäden eine Rolle gespielt haben könnten, da vor der Conception bei der Mutter Cyclusstörungen (Amenorrhoe über drei Monate) bestanden hatten. Auch Abtreibungsversuche zieht Weyers als mögliche Ursachen in Betracht.

Grebe (1952) betont ausdrücklich, daß beim Menschen Einwirkungen von außen zu Bildern führen können, die als Phänokopien erblich vorkommender schwerer, meist letaler Mißbildungen zu deuten sind. Grebe nennt, unter Berufung auf vorausgegangene Arbeiten von Mayer, Grebe, Weyers, Windorfer und Granrud, bei den Beispielen für solche Phänokopien in seiner Tabelle 2: Rachischisis mit Meningocele und amniotischen Störungen, Hydrocephalie mit Klumpfüßen, Dysostosis mandibulo-facialis, und führt als Ursache Abtreibungsversuche mit mechanischen und chemischen Einwirkungen auf die frühe Embryonalentwicklung an.

Granrud (1953) fand bei den Müttern von fünf mit Dmf. behafteten Kindern anamnestisch dreimal Infektionskrankheiten während der ersten Schwangerschaftsmonate und zwar einmal Influenza etwa am Ende des ersten Schwangerschaftsmonats, einmal Röteln während der zwölften Schwangerschaftswoche und einmal Diphtherie während der fünften Woche der Gravidität. In den beiden anderen Fällen bestand einmal ein Hydramnion und einmal war im zweiten Monat ein Abtreibungsversuch unternommen worden. Als mögliche Ätiologie der Mißbildungen kamen also mechanische oder toxische exogene Noxen in Frage, genau gesagt: sie konnten zumindest nicht ausgeschlossen werden.

Auch Zweymüller und Stur (1957) räumen ein, daß möglicherweise exogene Faktoren existieren, welche störend auf den Foetus einwirken. Im Falle einer Kombination von Dmf. und Goldenhar-Syndrom allerdings wird eine Rubeola-Infektion der Mutter während der achten Graviditätswoche nicht als direkte Ursache der Mißbildungen angesehen, sondern eine Mutation angenommen.

Dekaban (1959) erwähnt den Diabetes einer 37-jährigen Mutter als mögliche Ursache einer Arhinencephalie ihres fünften Kindes. Der Diabetes bestand seit dem Alter von 33 Jahren, die früher geborenen ersten vier Kinder waren gesund.

Franceschetti, Klein und Brocher (1959) beobachteten ein oculo-auriculäres Syndrom bei einem geistig retardierten neun-jährigen Mädchen, dessen Mutter debil und dessen Vater Alkoholiker war. Die Autoren weisen ausdrücklich auf die Möglichkeit exogener Formen von Visceralbogenmißbildungen, also gelegentlicher Embryopathien im Sinne Bamatters hin.

Warkany, Beaudry und Hornstein (1959) veröffentlichten einen Fall, in dem in der zehnten bis zwölften Woche nach der letzten Regel (d.h. zu einer Zeit, als der Embryo acht bis zehn Wochen alt war) von der Mutter ein Abtreibungsversuch mit 24 mal 0,5 mg Aminopterin vorgenommen wurde. Bei der Mutter führte dies zu deutlichen Vergiftungserscheinungen und zwei Wochen nach dem errechneten Termin wurde ein stark unterentwickeltes Kind geboren, das zwei Tage später starb. Das Kind wies multiple Mißbildungen auf, und zwar eine Mandibulahypoplasie bei tiefsitzenden mißbildeten Ohren mit Defekten im Bereich von Anthelix und Ohr läppchen, Klumpfüße und Klumphände mit Hypoplasie beider Radii, nur teilweise Ossifikation der Schädelknochen, Pterygium colli beiderseits, Spalte des weichen Gaumens sowie schließlich eine doppelseitige Gelenkluxation bei verzögerter Ossifikation der Beckenknochen. Es wurde von den Autoren ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Aminopterineinnahme der Mutter und kindlichen Mißbildungen angenommen - doch wäre in diesem Falle dagegen zu bedenken, daß einmal die Symptomatologie der Anomalien des Kindes auffällig derjenigen gleicht, die in Verbindung mit Chromosomenaberrationen immer wieder anzutreffen war (vgl. bes. das Trisomie-D- bzw. -E-Syndrom). Es erscheint also wenigstens nicht ausgeschlossen, daß dem geschilderten Mißbildungskomplex eine chromosomale Anomalie zugrunde gelegen haben könnte. Zum anderen aber ließe sich gegen die causale Bedeutung der Aminopterinwirkung in diesem Falle einwenden, daß der Zeitpunkt der Applikation des angeblich teratogen wirksam gewordenen Agens in der achten bis zehnten Schwangerschaftswoche mit einem Entwicklungsstadium zusammenfällt, in dem gerade die betroffenen Strukturen bereits festgelegt sind, da ihre teratogenetische Terminationsperiode - und das gilt insbesondere für die Fehlbildungen des ersten Visceralbogens - bereits zu einem früheren Termin abgeschlossen ist. Derselbe Einwand kann auch gegenüber etlichen anderen einschlägigen Publikationen geltend gemacht werden.

Neimann, Cordier, Manciaux und Barrucand (1960) vertreten ebenfalls die Ansicht, es könne sich bei Visceralbogenmißbildungen manchmal um eine "Embryopathie" handeln.

Herberts (1962) belegt diese Meinung durch einen Fall - bei ihm Nr. 3 - : Dem Kind gesunder Eltern (Vater 51, Mutter 38 Jahre alt), das geboren wurde, nachdem die Mutter im zweiten und dritten Monat der Gravidität eine "asiatische Grippe" durchgemacht hatte, fehlten beiderseits die äußeren Gehörgänge. Herberts zieht, um die exogene Ätiologie der Visceralbogenmißbildung zu stützen, Arbeiten von Kieth, der Circulationsstörungen in Embryo oder Placenta, und von Mundell u.a. heran, die eine Röntgenbestrahlung der Mutter während der Schwangerschaft für die kindliche Mißbildung verantwortlich machen. Schließlich erwähnt Herberts eine Reihe teratogener Noxen chemischer und physikalischer Natur, die hier wiederzugeben sich erübrigt, weil keine Spezifikation ihrer Wirkung vorgenommen wurde.

Lund, Degenhardt und Badtke (1962) betonen, daß sich nur gelegentlich causale Zusammenhänge craniofacialer Dysplasien mit einem bestimmten teratogenen Agens nachweisen lassen; die Autoren legen jedoch großen Wert auf die Bedeutung komplizierter "Wechselwirkungen zwischen multifaktoriellen Geneinflüssen und subtilen Umweltfaktoren während der ontogenetischen Frühentwicklung".

Siebner (1963), dessen Arbeit über den Chromosomenbefund bei einem Jungen mit mittelgradig ausgeprägter Dmf. bereits erwähnt wurde, berichtet, daß die Mutter des so mißbildeten Kindes während der ersten Graviditätswochen unter einer Hyperemesis litt, die mit Spritzen unbekannter Art behandelt worden war.

So lange das Problem der exogenen Verursachung von Mißbildungen im wesentlichen im Anschluß an Einzelbeobachtungen und durch Tierversuche behandelt wurde, fand es in der Hauptsache nur im engeren Rahmen wissenschaftlicher Erörterung Interesse. In letzter Zeit haben jedoch die angestiegenen Häufigkeitszahlen einzelner umschriebener Fehlbildungen ein erhebliches öffentliches Interesse an diesem Problemkreis wachgerufen.

Dabei richtete sich die Frage, ob und wie weit Mißbildungen während gewisser Schwangerschaftsphasen durch medikamentöse Einflüsse ausgelöst und verursacht werden können, gerade auch auf solche Mißbildungen, welche die Visceralbogenregion isoliert oder mit anderen Schädigungen kombiniert betreffen. Zwar wurde das Bild der sogenannten Thalidomidembryopathie im allgemeinen Bewußtsein vor allem durch die typischen Dysmelien bestimmt; das erklärt sich weithin daher, daß diese Fehlbildungen die schwerstwiegenden funktionellen Beeinträchtigungen bedingen. Tatsächlich aber gibt es eine Reihe weiterer, nicht seltener auftretender Mißbildungen anderer Organsysteme. Darunter verdienen gerade Entwicklungsstörungen des äußeren Ohres und des äußeren Gehörgangs, aber auch eine Reduktion der Mandibula erwähnt zu werden. So begegnet neben der geläufigen Bezeichnung der Thalidomid-Embryopathie als Dysmelie-Syndrom mitunter jene andere Charakterisierung als Dysotie-Syndrom.

Als einer der ersten machte Wiedemann (1961) "auf eine derzeitige Häufung hypo- und aplastischer Fehlbildungen der Gliedmaßen" aufmerksam. An begleitenden Mißbildungen fand schon Wiedemann in erster Linie Herzvitien, Atresien und Agenesien der Intestinalorgane und Fehlbildungen des Kopfbereiches, vor allem des äußeren Ohres, daneben aber auch Dyscranien, Dysencephalien und Augenfehlbildungen. Bisweilen wurde das, auf die Thalidomidwirkung zuerst von Lenz (1961 c) zurückgeführte Fehlbildungsmuster daher auch als Wiedemann-Syndrom bezeichnet. Die folgenden Jahre brachten eine Fülle von Veröffentlichungen über den offensichtlich exogen bedingten charakteri-

stischen Mißbildungstyp. Auch hier seien nur einzelne kennzeichnende Beispiele solcher Arbeiten angeführt:

Lenz (1962 b) beobachtete, daß in einem gewissen Prozentsatz der Fälle die als typisch angesehenen Mißbildungen des mittleren und proximalen Drittels der Arme und Beine selbst fehlten; in 8 % wurde lediglich das Fehlen der Ohren festgestellt. Ebenso maß Petersen (1962) den Fehlbildungen des äußeren Ohres, die nicht selten kombiniert mit Facialislähmung auftraten, eine für das Dysmeliesyndrom charakteristische Bedeutung zu. Auch für andere, relativ typische Begleitsymptome erwog Petersen die Zugehörigkeit einiger Fälle ohne Dysmelie zum "Dysmeliesyndrom"; es sind dies Herzvitien, Anomalien des Intestinaltraktes, Hypo- und Aplasien des Urogenitalsystems, Dysplasien des Auges, Dyscranie und Dysencephalie, vereinzelt Gaumenspalten sowie häufig Naevi teleangiectatici. Nahezu die gleichen Symptome beobachteten Lenz und Knapp (1962): neben den Extremitätenfehlbildungen in Form von Amelien bzw. Phokomelien fanden sich mißgestaltete Ohrmuscheln, Gehörgangsatresien, Facialisparesen, Megaureteren und Analatresie.

Saller (1963) bestätigt ebenfalls die oben zusammengestellte Symptomatologie von Dysmelien mit zusätzlichen Ohrdysplasien, Duodenal- und Gallenblasenabnormitäten sowie teleangiectatischen "Schnurrbarthaemangiomen".

Auf die Beteiligung des Gesichtes bei der sog. Thalidomidembryopathie legen vor allem auch Miehlke und Partsch (1963) Gewicht. Sie beobachteten an 12 eigenen Fällen kombinierte Mißbildungen von äußerem und Innenohr mit möglichen weiteren Schädigungen, z.B. Facialis- und Abducenslähmungen, und sprechen von einem "Thalidomid-Gesicht".

Schließlich bemerkt Rosberg (1963), daß ein offensichtlicher Zusammenhang bestehe zwischen Thalidomidmedikation und Ohrmißbildungen, die keineswegs mit Dysmelien vergesellschaftet zu sein brauchen, aber häufig den N. facialis mitbetreffen.

Die Meinungen in der Diskussion über die ätiologische Bedeutung von Thalidomidpräparaten für die Teratogenese dieser Mißbildungskombination liegen z.T. sehr weit auseinander. Petersen lehnt ebenso wie diejenige anderer Arzneimittel auch die causale Bedeutung thalidomidhaltiger Präparate für das Syndrom ab. Angeblich konnte nicht einmal bei der Hälfte der Mütter so mißbildeter Kinder nachgewiesen werden, daß sie derartige Medikamente eingenommen hatten. Andere Autoren dagegen halten direkte Schädigung durch den exogenen, noxenspezifischen Faktor während der kritischen Phase der Entwicklung für gesichert (Pfeiffer und Kosenow, Miehlke und Partsch).

Petersens Zurückhaltung in diesem Punkte ist, obwohl die Mehrzahl der Beobachtungen für den direkten teratogenen Einfluß der Gruppe thalidomidhaltiger Präparate spricht, nicht unbe-

gründet. Zumindest ist an der berechtigten Forderung Rossbergs festzuhalten, daß keinesfalls kritiklos für jede ähnliche Mißbildung Thalidomidpräparate verantwortlich gemacht werden dürfen.

Wie notwendig eine solche Warnung ist, wurde vor allem dadurch anschaulich unterstrichen, daß einzelne Autoren von einer "Mißbildungswelle" infolge von Thalidomidwirkung in Ländern berichtet hatten, in denen derartige Präparate nie im Handel gewesen waren (Saller 1963). Umgekehrt haben Weicker und Hungerland eben auf Grund ähnlicher Beobachtungen eine überraschende Bestätigung für die teratogene Wirksamkeit des Thalidomid gefunden: Über das Vorkommen einer Phokomeliawelle war unter allen befragten Kliniken des Auslandes nur aus Liverpool berichtet worden - und Großbritannien war unter den um Angaben gebetenen Ländern auch das einzige gewesen, in dem schon während der Jahre 1959/60 Thalidomidpräparate handelsüblich waren.

Wenn demnach also auch das Alleinverschulden von Medikamenten dieser Art an dem neuen Syndrom und die Verantwortlichkeit des spezifischen Stoffes für das Ansteigen der Häufigkeitsziffer für Dysmelien und Dysotien nicht unangefochten sind, so dürfte doch die im letzten Abschnitt insgesamt dargestellte Sachlage dokumentieren, daß Fehlentwicklungen des Gesichtes und insbesondere der Derivate des ersten Kiemenbogens und der ersten Kiemenfurche auf exogene Noxen während der Embryonalentwicklung zurückzuführen sein können, daß also grundsätzlich bei fehlender familiärer Belastung peristatische Faktoren in der Lage sind, eben beginnende oder bereits angelaufene Differenzierungsvorgänge der Visceralbogenregion in spezifischer Weise und je nach dem Zeitpunkt ihres Einwirkens zu stören und dadurch Mißbildungen zu verursachen.

6. Das Zusammenspiel der einzelnen ätiologischen Momente in der Genese von Visceralbogenmißbildungen.

Die von Kittel und Peters-Fleischer (1963) geäußerte Vermutung, daß das Faktum einer Zunahme von - möglicherweise mit Störungen des Hörvermögens verbundenen - Ohrmißbildungen das Interesse an allen das Ohr betreffenden Mißbildungen weiter

steigern werde, war und ist in dieser umfassenden Formulierung gewiß berechtigt; ebenso aber ließe sich wohl mit Recht die gleiche Annahme auf einen engeren Bereich einschränken. Man möchte für wahrscheinlich halten, daß das signifikante Ansteigen der Häufigkeitskurve für Visceralbogenfehlbildungen und die Mitbeteiligung von Derivaten des ersten Kiemenbogens am typischen Bild gerade der Thalidomidembryopathie besonderes Interesse für die Ätiologie eben dieser Mißbildungsgruppe erregen muß. Deshalb erschien es auch angezeigt, im Rahmen der vorliegenden Untersuchung, die die Genese der Visceralbogenmißbildungen zum Gegenstand hat, in erster Linie die Ätiologie zu berücksichtigen.

Auch hier hat sich eine Vielzahl endogener wie exogener Faktoren gefunden, welche Fehlentwicklungen oder Mißbildungen hervorrufen können; die gesamte Skala der nach dem ersten Teil für Mißbildungen allgemein verantwortlichen Schädlichkeiten hat sich als auch für die Genese der Mißbildungen des ersten Visceralbogens causal bedeutsam erwiesen. So bedarf es im Grunde kaum mehr eigens der Versicherung, daß auch auf diesem speziellen Mißbildungssektor die eben erst künstlich isolierten einzelnen Möglichkeiten nicht oder nur sehr selten autonom, sondern in stetem gegenseitigem Synergismus oder auch Antagonismus wirksam werden.

Damit sind zulängliche Voraussetzungen geschaffen, damit die bereits oben angeschnittene Frage nach der Wirkungsweise der endogenen sowohl als auch der exogenen Faktoren während der Embryonalentwicklung mit der erforderlichen Zuordnung zu dem damit berührten gesamten Problemkreis jetzt wieder aufgenommen werden kann.

Zusammenfassung:

In dieser Arbeit wird zunächst allgemein für Mißbildungen überhaupt, dann speziell für die Mißbildungen der Derivate des ersten Visceralbogens die Frage erörtert, welche causalen Faktoren zu ihrer Entstehung führen können. Grundsätzlich in Betracht zu ziehen sind dabei jeweils hereditäre Ursachen oder Neumutationen, somatische Mutationen, Chromosomenaberrationen und direkte exogene Schädigungen. Von all diesen überhaupt zu bedenkenden causal Momenten konnte keines als zwingend und obligatorisch erwiesen, andererseits aber auch keines als zweifellos völlig unwirksam ausgeschieden werden. Selbst dort, wo einer dieser Faktoren mit einem hohen Wahrscheinlichkeitsgrad oder sogar mit Sicherheit als beteiligt gelten darf, ist noch nicht dafür Gewähr geboten, daß nicht zugleich auch andere Ursachen sekundär oder katalysatorisch mit im Spiele sein können.

Hinsichtlich der Fehlbildungen im Bereich der Derivate des ersten Visceralbogens hat sich dabei ergeben, daß gerade in diesem Falle die causal Verflechtungen besonders deutlich in Erscheinung treten.

Alle diese Einzelmomente sind offensichtlich nicht von einander unabhängig, isoliert oder autonom, sondern greifen in stetem Zusammenspiel ineinander, so daß weitere Untersuchungen wünschenswert erscheinen, die sich mit der Verzahnung dieser ätiologischen Einzelelemente befassen. Es könnte sehr wohl sein, daß sich die starre Isolation einzelner möglicher Erklärungsprinzipien - vergleichbar etwa dem Problem der Lichtqualität in der modernen Physik - und allzu scharfe Alternativfragestellungen mehr und mehr als zur Erfassung dieser sehr komplexen Sachverhalte unzulänglich erwiesen. Je nach dem jeweils gewählten Aspekt oder nach den Prämissen des angewandten Untersuchungsverfahrens könnte sich ergeben, daß mehrere Causalerklärungen nebeneinander und gleichzeitig als gültig anzuerkennen sind. Bei dieser Sachlage wird sich bei zukünftigen Untersuchungen die Aufmerksamkeit vor allem auf das Problem der formalen Genese der resultierenden Mißbildungen zu richten haben.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- L. Atkins und M.K. Rosenthal, in: New Engl.J.Med.265, 1961
p.314 (zit. nach H.A. Lubs u.a.)
- F. Bahner, G. Schwarz, D.G. Harnden, P.A. Jacobs, H.A. Hienz,
K. Walter: A fertile female with xo sex
chromosome constitution, in: Lancet 7141,
1960 p. 100 f.
- A.D. Bain und I.K. Gauld, in: Lancet 1963/II p. 304 (zit.nach
R.A. Pfeiffer)
- F. Bamatter: Répercussions sur l'enfant des maladies infecti-
euses de la mère pendant la grossesse;
Ed.spéc. du fasc. 48 Bibliotheca paediatrica-
ca, Basel 1949.
- Erwin Baur, Eugen Fischer, Fritz Lenz: Menschliche Erblehre,
4. Aufl., München 1936.
- Richard Bayer: Die Bedeutung neuer exogener Noxen für Entwick-
lungsschäden der Keimzellen und des Eies
und ihre Verhütung, in: Wiener Med.Wschr.
Nr. 41/42, 1962 p. 763 ff.
- W. Beçak, M.L. Beçak und B.J. Schmidt: Chromosome trisomy of
group 13-15 in two cases of generalized
congenital analgesia, in: Lancet 7282,
1963 p. 664.
- C. Bennholdt-Thomsen: Über den Mongolismus und andere angebo-
rene Abartungen in ihrer Beziehung zu
hohem Alter der Mütter, in: Zschr. Kinder-
heilk. 53. Band 1932 p. 427 ff.
- G.A. Berry, in: Ophthalm.Hosp.Reports 12, 1889 p. 255 (zit.
nach A. Franceschetti und P. Zwahlen).
- W. Bickenbach: Exogene Ursachen angeborener Mißbildungen, in:
Archiv f. Gynäkol. 186. Jg., 1955 p. 370ff.
- J.A. Böök und M. Fraccaro, in: Acta Genet.Statist.Med. 5,
1955 p. 327 (zit. nach L.S. Wildervanck).
- J.A. Böök und Berta Santesson: Malformation syndrome in man
associated with triploidy (69 chromosomes),
in: Lancet 7129, 1960 p. 858 f.
- J.A. Böök und Berta Santesson: Nuclear sex in triploid xxy hu-
man cells, in: Lancet 7197, 1961 p. 318.

- J.E.W. Brocher und D. Klein: Die Dysostosis mandibulo-facialis im Röntgenbild, in: Fortschr. auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin, 93. Band Nr.1, 1960 p. 67 ff.
- Franz Büchner: Von den Ursachen der Mißbildungen und Mißbildungskrankheiten, in: MMW 97. Jg. Nr.50, 1955 p. 1673 ff.
- Franz Büchner: Die angeborenen Mißbildungen des Menschen in der Sicht der modernen Pathologie, in: Dtsch. Med.Wschr. 81. Jg. Nr.34, 1956 p. 1341 ff.
- Franz Büchner: Von der Entstehung menschlicher Mißbildungen und Mißbildungskrankheiten, in: Wiener Klin. Wschr. 71. Jg. Nr.9, 1959 p. 145 ff.
- C.O. Carter, J.L. Hamerton, P.E. Polani, A. Gunalp, S.D.V.Weller: Chromosome translocation as a cause of familial mongolism, in: Lancet 7152, 1960 p. 678 ff.
- A. de la Chapelle: Constrictions in normal human chromosomes, in: Lancet 7200, 1961 p.460 ff.
- Ernest H.Y. Chu, Josef Warkany, Richard B. Rosenstein: Chromosome complement in a case of the 'male Turner syndrome', in: Lancet 7181, 1961 p. 786 ff.
- Constance M. Clarke, J.H. Edwards, Victoria Smallpeice: 21-Trisomy/normal mosaicism in an intelligent child with some mongoloid characters, in: Lancet 7185, 1961 p. 1028 ff.
- P.E. Conen, E.K. Phillips, L.S. Mauntner: Multiple developmental anomalies and trisomy of a 13-15 group chromosome ("D"-Syndrome), in: Canad.Med. Ass. J.87, 1962 p. 709.
- M.d'A. Crawford: Multiple congenital anomaly associated with an extra autosome, in: Lancet 7192, 1961 p. 22 ff.
- A.C. Crooke und M.D. Hayward: Mosaicism in Klinefelter's syndrome, in: Lancet 7135, 1960 p. 1198.
- Raymond G. Cross: Prevention of anencephaly and foetal abnormalities by a preconceptional regimen, in: Lancet 7212, 1961 p. 1124; dazu cf. Lancet 7217, 1961 p. 1412 f. (dort auch Einwände von F. Clarke Fraser und R.W. Smithells).
- Debusmann: Familiäre kombinierte Gesichtsmißbildung im Bereich des ersten Viszeralbogens, in: Archiv f. Kinderheilk. Band 120, 1940 p. 133 ff.

- K.-H. Degenhardt: Experimentelle Beiträge zur Ursache und Entstehung angeborener Entwicklungsstörungen (Sitzg. der Med. Ges. Freiburg i. Br. am 3. Dez. 1959), Referat in: Klin. Wschr. Jg. 38, Heft 7, 1960 p. 343.
- Anatole Dekaban: Arhinencephaly in an infant born to a diabetic mother, in: J. Neuropath. Exp. Neurol. 18, 1959 p. 620 - 626 (zit. nach O. Hövels, in: Zbl. Kinderheilk. Bd. 73, 1960 p. 131).
- Joy D.A. Delhanty, J.R. Ellis, P.T. Rowley: Triploid cells in a human embryo, in: Lancet 7189, 1961 p. 1286.
- Joy D.A. Delhanty und A. Shapiro, in: J. Ment. Defic. Res. 6, 1962 p. 38 (zit. nach R.A. Pfeiffer).
- Jean Bernard Dureux: Le problème des malformations associées. Les génopathies et embryopathies neuro-ophthalmiques. Leur incidence au cours des malformations du squelette cranio-faciale. 2 Bände Nancy 1955.
- J.H. Edwards, D.G. Harnden, A.H. Cameron, V. Mary Crosse, O.H. Wolff: A new trisomic syndrome, in: Lancet 7128, 1960 p. 787 ff.
- J.R. Ellis und J.C. Marwood: Autosomal trisomy syndromes, in: Lancet 7196, 1961 p. 263.
- G. Fanconi und A. Wallgren (ed.): Lehrb. d. Pädiatrie, 6. Aufl., Basel-Stuttgart 1961.
- M.A. Ferguson-Smith, in: J. Chron. Dis. 14, 1961 p. 38 (zit. nach H.A. Lubs u.a.).
- M.A. Ferguson-Smith, in: Lancet 7251, 1962 p. 357 (zit. nach H. Schade).
- B. Filippi und V. Mela, in: Arch. Franc. Pédiat. 15, 1958 p. 565 (zit. nach P. Schweier).
- H. Forssman und O. Lehmann: Translocation-carrying phenotypically normal males and the Down syndrome, in: Lancet 7189, 1961 p. 1286.
- G. Forteza, R. Baguena, E. Amat, D. Barcia und A. Juan. in: Med. Esp. 51, 1964 p. 82 (zit. nach R.A. Pfeiffer).
- A. Franceschetti und P. Zwahlen: Un syndrome nouveau: la dysostose mandibulo-faciale, in: Bull. Acad. Sci. Med., vol. I fasc. 2, Basel 1944 p. 60 ff.

- A. Franceschetti, D. Klein, J.E.W. Brocher: La dysostose mandibulo-faciale dans le cadre des syndromes du 1er arc branchial, in: Schweiz.Med. Wschr.89, 1959 p. 478 - 483.
- J. François: Progress in ophthalmic genetics, in: Progress in Medical Genetics, vol.II (ed.by Steinberg and Bearn), New York-London 1962 p. 331 ff.
- M. Fraccaro, K. Kaijser, J. Lindsten: Chromosomal abnormalities in father and mongol child, in: Lancet 7127, 1960a p. 724 ff.
- M. Fraccaro, K. Kaijser, J. Lindsten: A child with 49 chromosomes, in: Lancet 7156, 1960b p. 899 ff.
- F. Clarke Fraser: vgl. s. v. Cross 1961.
- F. Clarke Fraser: vgl. s. v. "Sammelreferate" (Ciba Found. Symp. 1960).
- Hedi Fritz-Niggli: Vererbung bei Mensch und Tier. Eine Einführung in die Genetik, 2.Aufl., Stuttgart 1961.
- A. Giordano, G. Grampa, E. Gulì: Erfahrungen in den Embryopathien und Kyematopathien, in: Verh.D.Ges. Path., 40. Tagung 1956, Stuttgart 1956 P.151 ff.
- A. Giroud: Causes and morphogenesis of anencephaly, in: Ciba Found.Symp. (vgl.s.v. "Sammelreferate") p. 199 ff.
- T. Giza, N. Hornik, B. Pietrzyk: Un syndrome complet de D.M.F. (Franceschetti) chez une fillette de 6 mois, in: J.Génét.Hum. 8, 1959 p. 192 - 198.
- Eberhard Gläss: Das Problem der Genomsonderung in den Mitosen unbehandelter Rattenlebern, in: Chromosoma Bd.8, 1957 p. 468 - 492.
- Klaus Goerttler: Über terminologische und begriffliche Fragen der Pathologie der Pränatalzeit, in: Virchows Archiv Bd. 330, 1957 p. 35 - 84.
- F. Götz: Zur Frage der Fehlbildungen. Mitteilung über 645 Fälle, in: Med.Klinik, 55.Jg. Nr.15, 1960 p. 577 ff.
- Richard Goldschmidt: Prä- oder Postreduktion der Chromosomen? Die Lösung eines alten Problems, in: Die Naturwissenschaften Heft 21, 1932 p. 358 ff.
- R.J. Gorlin: Genetic and chromosomal analysis of a new oral syndrome consisting of pseudoclefts of the tongue, palate, upperlip, familial trembling, hypoplasia of allar cartilages, and oligophrenia, in: Abstr. 39th Meeting Internat.Ass.Dental Res. 1961 (zit.nach A.L. Rues u.a.).

- R.J. Gorlin, V.E. Anderson, C.R. Scott: Hypertrophied frenuli, oligophrenia, familial trembling and anomalies of the hand, in: New Engl.J. Med. 264, 1961 p. 486 - 489.
- Helge Granrud: On the etiology of dysostosis mandibulo-facialis, in: Acta paediatr. 42, Stockholm 1953 p.499 - 505.
- H. Grebe: Zur Ätiologie letaler Mißbildungen, in: Verh.D.Ges. für Pathol., 36. Tagung 1952, Stuttgart 1953 p. 395 ff.
- H. Grebe und A. Windorfer: Beitrag zur erblichen und nichterblichen Mißbildungsätiologie, in: Dtsch.Med. Wschr.78.Jg. Nr.5, 1953 p. 149 ff.
- O. Grosfeld: Ein Fall von Dysostosis mandibulo-facialis (Treacher-Collins- bzw. Franceschetti-Syndrom), in: Fortschr.Kieferorthop.19 Heft 3, 1958 p. 217.
- J. de Grouchy, Maurice Lamy, Jean Frezal, J. Ribrei: xx/xo mosaics in Turner's syndrome. Two further cases, in: Lancet 7191, 1961a p. 1369 ff.
- J. de Grouchy, Maurice Lamy, H. Yaneva, Y. Salomon, A. Netter: Further abnormalities of the x chromosome in primary amenorrhoea or in severe oligomenorrhoea, in: Lancet 7205, 1961b p. 777.
- Ernst Hadorn: Letalfaktoren in ihrer Bedeutung für Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung, Stuttgart 1955.
- M.D. Hayward: Sex chromosome mosaicism in man, in: Heredity vol. 15, 1960 p. 235 ff.
- Hans-Joachim Hein: Anatom. Beschreibung einer komplizierten Kopfmißbildung, Diss. Frankfurt/M. 1956.
- Eberhard H. Heinrichs: Das 18-Trisomie Syndrom, in: Monatsschrift für Kinderheilk. Band 111 Heft 9, 1963 p. 327 - 331.
- G. Herberts: Otological observations on the "Treacher Collins syndrome", in: Acta Oto-laryngologica vol. 54, 1962 p. 457 f.
- Otto Hövels: Zur Systematik der Mißbildungen des ersten Visceralbogens unter besonderer Berücksichtigung der Dysostosis mandibulo-facialis, in: Zschr.f.Kinderheilk. Bd.73, 1953a, p. 532 - 567.
- Otto Hövels: Zur Pathogenese der Mißbildungen des ersten Visceralbogens, ebenda 1953b, p. 568 - 588.

- Otto Hövels: Klinische Teratologie, in: Lehrb.f.Pädiatrie (ed. H. Opitz, B. de Rudder) Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957a, p. 154 ff.
- Otto Hövels: Die Bedeutung der Entwicklungsphysiologie für die Deutung menschlicher Mißbildungen, in: Die Medizinische, Heft 24, Stuttgart 1957 b, p.891 ff.
- Otto Hövels: Forschungsmethoden der klinischen Teratologie, dargestellt an den Mißbildungen des ersten Visceralbogens, in: Die Medizinische Welt 1960 p. 54 - 58.
- Otto Hövels und Johann-Ludwig Morlinghaus: Über multiple Mißbildungen bei Fehlbildungen des ersten Visceralbogens, in: Archiv f.Kinderheilk.156, 1958 p. 144 ff.
- Patricia A. Hunt und Dorothy I. Smith: Mandibulo-facial dysostosis, in: Pediatrics vol.15, 1955 p. 195 - 199.
- J. Isakowitz: Eine seltene erbliche Anomalie der Lidspalte (atypisches Lidkolobom?), in: Klin.Monatsbl. f.Augenheilk., 78.Bd., 1927 p. 509 ff.
- G. Kittel und A. Fleischer-Peters: Das Ohr bei Dysostosesyndromen des Schädels, in: Zschr.f.Laryngo-, Rhino-, Otologie, 42.Jg. 1963 p. 384 ff.
- D. Klebanow und H. Hegnauer: Zur Frage der sekundären germinativen Ovarialinsuffizienz, in: Zbl.f.Gynäkol., 73.Jg. Heft 1, 1951 p. 50 ff.
- K. Knörr: Der heutige Stand der Mißbildungsforschung, in: Dtsch. Med.Wschr., 86.Jg. Nr.41, 1961 p. 1975 ff.
- Wilhelm Kosenow: Das Ullrich-Turner-Syndrom in heutiger Sicht, in: MMW 1960a, Nr.1 p. 24 ff. und Nr.2 p. 83 ff.
- Wilhelm Kosenow: Neue Ergebnisse der Chromosomenforschung und ihre Bedeutung für die klin. Pathologie, in: Archiv f.Kinderheilk., 162.Band 1960b, p. 219 ff.
- Wilhelm Kosenow und R.A. Pfeiffer: Geschlechtsanomalien ohne Mißbildungen des äußeren Genitales, in: Die Med.Welt Nr.8, 1962 p. 462 ff.
- H.-A. Krone: Klin. Untersuchungen zur kausalen Pathogenese menschlicher Entwicklungsstörungen, in: Wiener Med.Wschr.Nr.50, 1960 p. 1030 ff.
- H.-A. Krone: Die Bedeutung der Eibettstörungen für die Entstehung menschl. Mißbildungen, in: Veröffentl. aus der morphol. Pathologie Heft 62, Stuttgart 1961.

- H.-A. Krone: Klin. Untersuchungen zur Aetiologie menschl. Mißbildungen, in: Dtsch. Med. Wschr. 88. Jg. Nr. 12, 1963 p. 567 ff.
- W. Landauer, in: Amer. Naturalist 91, 1957 p. 59 (zit. nach J. Thomas).
- J. Lejeune und R. Turpin: Détection chromosomique d'une mosaïque artificielle humaine, in: C.R. Acad. Sci. 252, Paris 1961 p. 3148 - 3150.
- W. Lenz: Der Einfluß des Alters der Eltern und der Geburtennummer auf angeborene pathol. Zustände beim Kind, in: Acta Genetica et Statist. Medica, Basel-New York Band IX: I. Allgem. method. Gesichtsp., 1959a, p. 169 - 201, II. Spezieller Teil, 1959b, p. 249 - 283.
- W. Lenz: Klinik und Therapie genetisch bedingter Störungen, in: Dtsch. Med. Wschr. 84. Jg. Nr. 40, 1959c, p. 1810 ff.
- W. Lenz: Med. Genetik. Eine Einführung in ihre Grundlagen und Probleme, Stuttgart 1961.
- W. Lenz: Die Ätiologie des Mongolismus, in: Dtsch. Med. Wschr. 86. Jg. Nr. 22, 1961b, p. 1097 ff.
- W. Lenz, in: Dtsch. Med. Wschr. 1961c, p. 2555 (zitiert nach H.-R. Wiedemann 1961).
- W. Lenz: Genetisch bedingte Störungen der weibl. Fortpflanzungsfunktionen, in: Die Med. Welt Nr. 1, 1962a, p. 16 ff.
- W. Lenz: Wie kann der Arzt eine Gefährdung der Nachkommenschaft vermeiden? in: Die Med. Welt Nr. 48, 1962b, p. 2554 ff.
- W. Lenz: Literaturberichte (über Conen, Phillips und Mauntner), in: Dtsch. Med. Wschr. 88. Jg. Nr. 16, 1963 p. 861.
- W. Lenz und K. Knapp: Die Thalidomid-Embryopathie, in: Dtsch. Med. Wschr. 87. Jg. Nr. 24, 1962 p. 1232 ff.
- I. H. Leopold, J. F. Mahoney, M. L. Price: Symmetric defects in lower lids associated with abnormalities of zygomatic processes and temporal bones, in: Arch. Ophth. 34, 1965 p. 210 - 214.
- H. A. Lubs, Jr., E. Ullman Koenig, I. K. Brandt: Trisomy 13-15: a clinical syndrom, in: Lancet 7210, 1961 p. 1001 f.

- Otto-Erich Lund: Zur Morphologie craniofacialer Dysplasien unter Berücksichtigung neuropathologischer Befunde. Referat anlässlich der Dtsch.Ophth. Tagung Heidelberg 1963
- Otto-Erich Lund, K.-H. Degenhardt, G. Badtke: Experimentell erzeugte craniofaciale Dysplasien, in: Ber. Dsch.Ophth.Ges. 1962 p.397 - 400.
- Rolf Lundström, Claes Thorén, Bernt Blomquist: Gamma globulin against rubella in pregnancy, in: Acta Paediatrica vol.50, Uppsala 1961,
I. Prevention of maternal rubella by gamma globulin and convalescent gamma globulin: a follow-up study, p. 444 ff.
II. Manifest maternal rubella in early pregnancy treated with convalescent gamma globulin: a follow-up study, p. 453 ff.
- Ida Mann, in: Brit.J.Ophth. 27, 1943 p. 13 (zit.nach G.Herberts).
- Hans Marquardt und Eberhard Gläss: Die Chromosomenzahl in den Leberzellen von Ratten verschiedenen Alters, in: Chromosoma Bd.8, 1957 p. 617 - 636.
- Rudolf Mey: Über Ätiologie und Pathogenese der Abortiveier, in: Veröffentl. aus der morphol.Pathologie, Heft 63, Stuttgart 1961.
- L.M. Michaelsen und M. Keller: Kindliche Mißbildungen bei Herzkrankheit der Mutter, in: Die Med.Welt Nr. 1, 1962 p. 37 ff.
- A. Miehleke und C.J. Partsch: Ohrmißbildung, Facialis- und Abducenslähmung als Syndrom der Thalidomid-schädigung, in: Archiv für Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilk. und Zschr.f.Hals-Nasen-Ohrenheilk. 181 Nr.2, 1963 p. 154 ff.
- M.C. Murphy, in: Pediatrics 23, 1959, Suppl.1 p. 231 (zit.nach P. Schweier).
- H. Nachtsheim: Betrachtungen zur Aetiologie und Prophylaxe angeborener Anomalien, in: Dtsch.Med.Wschr. 84.Jg. Nr.41, 1959 p. 1845 ff.
- F.R. Nager und J.P. de Reynier: Das Gehörorgan bei den angeborenen Kopfmüßbildungen, in: Practica Otorhino-laryngologica, Suppl.II ad vol.X, Basel-New York 1948.
- N. Neimann, J. Cordier, M. Manciaux, D. Barrucand: Syndrome de Franceschetti associé au syndrome de Goldenhar et à des malformations vertébrales, in: Ann.Pédiat. 36, 1960 p. 460 - 472.

- R. Oberholzer: Beitrag zur Frage einer angebl.teratogenen Wirkung von Imipramin (Tofranil ) , in: Schweizerische Med.Wschr. Jg.93 Nr.15, 1963 p. 569 f.
- Mme. Papillon-Léage und J. Psaume: Dysmorphie des freins buccaux, in: Actualités Odonto-stomatol.25, 1954 p.7 - 26.
- Mme. Papillon-Léage und J. Psaume: Une malformation héréditaire de la muqueuse buccale, brides et freins anormaux: généralités, in: Rev.Stomatol. 55, 1954 p. 209 - 227 (beides zit. nach R. J. Gorlin u.a.).
- Klaus Patau: Chromosome identification and the Denver report, in: Lancet 7183, 1961 p. 933 f.
- Klaus Patau, Eeva Therman, David W. Smith, Stanley L. Inhorn, Hans P. Wagner: Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome, in: Lancet 7128, 1960 p. 790 ff.
- Klaus Patau, Eeva Therman, David W. Smith, Stanley L. Inhorn: Two new cases of D1 trisomy in man, in: Hereditas. Genetiskt Arkiv, Bd.47, Lund 1961a, p. 239 ff.
- Klaus Patau, Eeva Therman, Stanley L. Inhorn, David W. Smith, Aubrey L. Ruess: Partial-trisomy syndromes. II. An insertion as cause of the OFD syndrome in mother and daughter, in: Chromosoma Bd.12, 1961b, p. 573 ff.
- Klaus Patau, Eeva Therman, David W. Smith, Robert I. de Mars: Trisomy for chromosome No.18 in man, in: Chromosoma Bd.12, 1961c, p. 280 ff.
- L.S. Penrose, J.R. Ellis, Joy D.A. Delhanty: Chromosomal translocations in mongolism and in normal relatives, in: Lancet 7147, 1960 p. 409 f.
- L.S. Penrose, Joy D.A. Delhanty: Triploid cell cultures from a macerated foetus, in: Lancet 7189, 1961 p.1261.
- Anette Peters und Otto Hövels: Die Dysostosis maxillo-facialis, eine erbliche, typische Fehlbildung des ersten Visceralbogens. Bericht über einen Fall, in: Zschr.menschl.Vererb.- u.Konstitutionslehre 35, 1960 p. 434 - 444.
- Claus E. Petersen: Thalidomid und Mißbildungen. Beitrag zur Frage der Aetiologie eines gehäuft aufgetretenen Fehlbildungskomplexes, in: Die Med.Welt Nr.14, 1962 p. 753 ff.

- R.A. Pfeiffer: Chromosomenanomalie bei einem Neugeborenen mit renofacialer Dysplasie, in: Dtsch.Med.Wschr. 89.Jg. Nr.46, 1964a p. 2192 ff.
- R.A. Pfeiffer: Über den Phänotyp der Chromosomenanomalien, in: Zschr.menschl.Vererb.- und Konstitutionslehre 37, 1964b, p. 395 - 409.
- R.A. Pfeiffer und W. Kosenow: Zur Frage einer exogenen Verursachung von schweren Extremitätenmißbildungen, in: MMW Nr.2, 1962 p. 68 f.
- R.A. Pfeiffer und W. Hüther: Trisomie des Chromosoms Nr.18 unter dem Bild einer Arthrogryposis multiplex congenita, in: Med.Klinik 58.Jg Nr.27, 1963 p. 1110 ff.
- E. Philipp und H. Huber: Über die Beobachtung einer Dmf. von F. Lübke, in: Zschr.f.Geburtshilfe und Gyn. 156.Bd Heft 2, 1961 p. 235 - 246.
- D. Plester: Mißbildung des Stapes bei der Dysostosis mandibulo-facialis, in: Acta Oto-laryngol. vol.53, 1961 p. 55 ff.
- A. Prader, Gertrud Mürset und Elisabeth Hauschteck: Das xxxxy-Syndrom, in: Archiv für Kinderheilk. Band 170 Heft 1, 1964 p. 20 ff.
- Friedrich v. Rohden: Methoden der konstitutionellen Körperbau-forschung, in: Handb.der biol.Arbeitsmetho-den, ed. E. Abderhalden, Abt.IX Teil 3 (II.Hälfte), Berlin-Wien 1937, p. 691 ff.
- Aubrey L. Ruess, Samuel Pruzansky, Edward F. Lis, Klaus Patau: The oral-facial-digital-syndrome: a mul-tiple congenital condition of females with associated chromosomal abnormalities, in: Pediatrics vol.29, Springfield 1962 p.985 ff.
- G. Rossberg: Ohrmißbildungen und Contergan, in: Zschr.f.Laryn-gol.u.Rhinol. 42 Nr.7, 1963 p. 473 - 498.
- F. Roussel, in: Ann. d'oculist. 184, 1951 p. 788 (zit.nach L.S. Wildervanck).
- K. Saller: Der mongoloide Schwachsinn (Morbus Langdon-Down) - Genese und Prophylaxe, in: MMW 2, 1960 p.70 ff.
- K. Saller: Die Frage der angeborenen Extremitätenmißbildungen (einschl.Thalidomidschäden), in: Bay.Ärzte-blatt 18.Jg. Nr.11, 1963 p. 845 ff.
- G. Sanvenero-Roselli, in: Dtsch.Zahnärztl.Zschr.3, 1948 p. 816, sowie in: Plastica Chirurgica 1, Mailand 1940 p. 184 (zit.nach J.G. Stovin, J.A. Lyon, R.L. Clemmens).

- M. Schachter: La dysostose mandibulo-faciale (Franceschetti)
à propos d'une observation familiale, in:
Acta Genet.Med.et Gemell.3, Rom 1954
p.236 - 244
- H. Schade, L. Schoeller, K.W. Schultze: D-Trisomie (Patau-Syn-
drom) mit kongenitaler myeloischer Leukae-
mie, in: Die Med.Welt Nr.50, 1962 p. 2690ff.
- Heinrich Schade: Chromosomenanomalien beim Menschen, in: Die
Medizinische Welt Nr.48, 49, 51, 1963, hier
benutzt in einem Sonderabdruck.
- D. Schoen: Keimschäden nach radiotherapeut.Maßnahmen, in:
Die Med.Welt Nr.21, 1961 p. 1175 f.
- L. Schreiner: Mißbildungen und Hörschäden bei der Dmf., in:
Zbl. HNO-Heilk. Bd.74, 1962 p. 17 (Sit-
zungsber.d.dtsch.Ges.der H-N-O-Ärzte 1962).
- P. Schweier: Pädiatrie (Angeborene Mißbildungen), in: MMW 7,
1960 p. 339 ff.
- M.W. Shaw und F. Nishimura 1961, nach einer von H.A. Lubs u.a.
wiedergegebenen 'Personal communication'.
- H. Siebner: Dysostosis mandibulo-facialis (Franceschettisyn-
drom), in: Med.Klinik Nr.3, 1963 p. 90 ff.
- C. Sievert und J. Schönermark: Ein Beitrag zum Krankheitsbild
der angeborenen Anophthalmie, in: Zbl.f.
Gynäkol. Heft 35, 1960 p.1342 f.
- D.W. Smith, K. Patau, E. Therman, S.L. Inhorn, in: J. Pediat.
57, 1960 p. 338 (zit.nach H.A. Lubs u.a.)
- D.W. Smith, K. Patau, E. Therman, in: Proc.Soc.pediat.Res.Ab-
stract No.183, 1961a (zit.nach H.A. Lubs
u.a.).
- D.W. Smith, K. Patau, E. Therman: Autosomal trisomy syndromes,
in: Lancet 7195, 1961b, p. 211 f.
- R.W. Smithells, vgl. s. v. Cross.
- Wolfgang Soergel: Über die Bedeutung der Schwangerschafts-
anamnese für die Beurteilung angeborener
Mißbildungen, in: Die Med.Welt Nr.41, 1960
p. 2154.
- James G. Stovin, James A. Lyon, Raymond L. Clemmens: Mandibulo-
facial dysostosis, in: Radiology vol.74,
1960 p. 225 ff.
- C.L. Straith und J.R. Lewis, in: Plastic. and Reconstr. Surg.4,
1949 p. 204 (zit.nach J.G. Stovin u.a.).
- W. Teller und R.A. Pfeiffer: Die Trisomie D₁ (13-15) als Ursa-
che multipler Abartungen, in: Zschr.für
Kinderheilk. 89, 1964 p. 36 - 48.

- O. Thalhammer: Präinatale Pathologie, in: Wiener Klin.Wschr. 65.Jg. Nr.50, 1953 p. 1001 ff.
- O. Thalhammer: Die Ursachen kindl. Entwicklungsstörungen unter bes. Berücks. der vorgeburtl. Schädigungen, in: Wiener Klin.Wschr. Jg.69 Heft 10, 1957 p. 166 ff.
- E. Therman, K. Patau, D.W. Smith, R.I. de Mars, in: Amer.J.Hum. Genet.13, 1961 p. 193 (zit.nach H.A. Lubs u.a.).
- E. Therman, K. Patau, R.I. de Mars, D.W. Smith, S.L. Inhorn, in: Port.Acta biol. A 7, 1963 p. 211 (zit.nach R.A. Pfeiffer).
- C.J. Thier: Referat über N.P. Seltzer, The congenital defects known as Treacher Collins syndrome, in: Zbl.HNO-Heilk. Bd.62, 1958/9.
- C.J. Thier: Symptomenkomplexe im Rahmen der mandibulo-fazialen Dysplasien, in: Klin.Monatsbl.f.Augenheilk. 135.Bd., 1959 p. 378 ff.
- J. Thomas: Der heutige Stand unserer Kenntnisse über Entstehung und Vorkommen menschl. Mißbildungen, in: Zbl.f.Gynäk.Heft 37, 1960 p. 1417 ff.
- A. Thomson, in: Edinb.Mon.J.1847 (zit.nach D. Plester).
- Tjio, Puck und Robinson, in: Proc.Nat.Acad.Sci.46, 1960 p. 532 (zit.nach W. Kosenow 1960b)
- G. Töndury: Embryopathien. Über die Wirkungsweise (Infektionsweg und Pathogenese) von Viren auf den menschl. Keimling, in: Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen Bd.XI, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962.
- Ishbel M. Tough, Karin E. Buckton, A.G. Baikie, W.M. Court Brown: x-Ray-induced chromosome damage in man, in: Lancet 7155, 1960 p. 849 ff.
- Irene A. Uchida und Elizabeth J. Curtis: A possible association between maternal radiation and mongolism, in: Lancet 7207, 1961 p. 848 ff.
- Irene A. Uchida und J.M. Bowman: xxx18-Trisomy, in: Lancet 7211, 1961 p. 1094.
- O. Ullrich: Der Status Bonnevie-Ullrich im Rahmen anderer "Dyscranio-Dysphalangien", in: Erg.Inn.Med. und Kinderheilk., N.F.2, 1951 p. 412 - 466.
- V. Veau und C. Ruppe: Bifidité apparente de la langue par brieveté du frein, in: Rev.de Stomatol.23, 1921 p. 165 ff. (zit.nach R.J. Gorlin u.a.).
- Otmar Frh.v.Verschuer: Genetik des Menschen, München-Berlin 1959

- R. Virchow, in: Virchows Archiv 30, 1864 p. 221 (zit.nach D. Plester).
- Friedrich Vogel: Lehrb.der allg.Humangenetik, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961.
- P.J. Waardenburg: Eine merkwürdige Kombination von angeborenen Mißbildungen: doppelseitiger Hydrophthalmos verbunden mit Akrocephalosyndaktylie, Herzfehler, Pseudohermaphroditismus und anderen Abweichungen, in: Klin.Monatsbl.f.Augenheilk. Bd.92, 1934 p. 29 ff.
- P.J. Waardenburg: New syndrome combining developmental anomalies of eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of iris and head hair and congenital deafness, in: Am.J.Human.Genet. 3, 1951 p. 195 - 253.
- H. Wald: Cytologic studies on the abnormal development of the eggs of the 'clarent' mutant type of drosophila simulans, in: Genetics 21, 1936 p.264 - 281.
- H.Ch. Wang, J. Melynck, L.T. McDonald, I.A. Uchida, D.H. Carr, B. Goldberg, in: Nature 195, London 1962 p. 733 (zit.nach R.A. Pfeiffer).
- J. Warkany: Congenital malformations induced by maternal nutritional deficiency, in: J.Pediat.25, 1944, 476 (zit.nach H. Granrud).
- J. Warkany, Pierre H. Beaudry, Stephan Hornstein: Attempted abortion with aminopterin (4-aminopteroyl-glutamic acid) resulting in malformations of the child, in: A.M.A.J.Dis.Child. 97, 1959 p. 274 - 281.
- J. Warkany, J.H. Rubinstein, S.W. Soukoup, M.C. Curless, in: J.Pediat. 61, 1962 p. 803 (zit.nach R.A. Pfeiffer).
- H. Weicker und H. Hungerland: Thalidomid-Embryopathie, in: Dtsch.Med.Wschr. 87.Jg. Nr.19, 1962 p. 992 ff.
- A. Werthemann: Allg.Teratologie mit bes.Berücks.der Verhältnisse beim Menschen, in: Handb.der allg. Pathologie, ed. F. Büchner u.a., VI.Bd. 1. Teil, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955 p.58 ff.
- A. Werthemann: Allgem. und spez.Probleme bei der Analyse von Mißbildungsursachen, insonderheit bei Thalidomid- und Aminopterinschäden, in: Schweizerische Med.Wschr. Nr.5, 1963 p.223 ff.

- Helmut Weyers: Die mandibulo-faciale Dysostose, ein neues Syndrom "multipler Abartungen", in: Acta Paediatrica 40, 1951a p. 143 - 164.
- Helmut Weyers: Zur Klinik und Pathologie der Dysostosis mandibulo-facialis, in Zschr.f.Kinderheilk. Bd. 69, 1951b, p. 207 ff.
- Helmut Weyers und Carl Jörg Thier: Malformations mandibulo-faciales et délimitation d'un syndrom oculo-vertébrale, in: Génét.Hum.7, 1958 p.143 - 173.
- Hans-Rudolf Wiedemann: Schädigungen der Frucht in der Schwangerschaft, in: Med.Monatsschr. 9.Jg. Heft 3, 1955 p. 141 ff.
- Hans-Rudolf Wiedemann: Hinweis auf eine derzeitige Häufung hypo- und aplastischer Fehlbildungen der Gliedmaßen, in: Die Med.Welt Nr.37, 1961 p. 1863 ff.
- Hans-Rudolf Wiedemann: Derzeitiges Wissen über Exogenese von Mißbildungen im Sinne von Embryopathien beim Menschen. Einige Konsequenzen für Arzt und pharmaz.Industrie, in: Die Med.Welt Nr. 24, 1962 p. 1343 ff.
- L.S. Wildervanck: Dysostosis mandibulo-facialis (Franceschetti-Zwahlen) in four generations, in: Acta Genet.Med.et Gemell. vol.IX Nr.4, Rom 1960 p. 447 ff.
- A. Windorfer: Zum Problem der Mißbildungen durch bewußte Keim- und Fruchtschädigung, in: Med.Klinik 48. Jg. Nr.10, 1953 p. 293 ff.
- E. Wolff: Recherches expérim.sur l'otocéphalie et les malformations fondamentales de la face, in: Arch. d'Anat.18, 1924 p. 229 (zit.nach F.R. Nager und J.P. de Reynier).
- J. Wollensak, A. Fleischer-Peters, O. Hövels: Über die angeborenen okulo-fazialen Lähmungen, in: Klin. Monatsbl.f.Augenheilk. Bd.140, 1962 p.383 ff.
- D.H. Woolam, in: Ann. Roy. Coll. Surg. 22, 1958 p.401, referiert in: Zbl.f.Kinderheilk. 69, 1959, p. 99.
- S. Wright und K. Wagner, in: Amer.J.Anat.54, 1934 p. 383 (zit. nach O. Hövels 1953b).
- H. Zellweger, K. Mikamo und G. Abbo, in: Helv.pediat.Acta 17, 1962 p. 290 (zit.nach R.A. Pfeiffer).

Carlo Zunin: Contributo allo studio della sindrome di Franceschetti. Rilievi clinici e genetici su da una osservazione familiare, in: Acta Genet.Med. et Gemell.VI, Rom 1957 p. 483 - 492.

E. Zweymüller und O. Stur: Zur formalen und kausalen Genese der Dysostosis mandibulo-facialis, in: Neue Österr.Zschr.f.Kinderheilk. 2, 1957 p.321 - 331

Sammelreferate:

The mongol chromosome and some others, in: Lancet 7159, 1960 p. 1068 f.

Mutations due to chemical substances, in: Lancet 7157, 1960 p. 968.

Ciba Foundation Symposium on congenital malformations, ed. G.E.W. Wolstenholme, Cecilia M. O'Connor, London 1960.

Neue Mitteilungen über Mißbildungen durch Arzneimittel, in: MMW 49, 1962 p. 2431 f.

Symposium Liestal: Symposium über medikamentöse Pathogenese fetaler Mißbildungen, Liestal 29./30. März 1963; Referat von R. Wenner und H. Erb, in: Schweizerische Med. Wschr. 22, 1963 p. 801 f.

L e b e n s l a u f

Am 6. Mai 1937 wurde ich als Tochter des damaligen Privatdozenten, jetzigen Professors der klassischen Philologie Dr. Otto Seel und seiner Ehefrau Erna, geborenen Schneider, in Erlangen geboren.

Ich besuchte vier Jahre die Volksschule und neun Jahre das humanistische Gymnasium Fridericianum zu Erlangen und legte dort im Juli 1956 die Reifeprüfung ab.

Darnach studierte ich zunächst zwei Semester Philosophie und Theologie, von da an Theologie und Medizin an den Universitäten Erlangen und Göttingen. Im Verlauf dieses Doppelstudiums legte ich nach dem fünften Semester in Erlangen die Ärztliche Vorprüfung, im Oktober 1961 vor der Hohen Theologischen Fakultät der Universität Göttingen die Theologische Abschlußprüfung, schließlich im Oktober 1963 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg die Ärztliche Prüfung ab.

Im November und Dezember 1963 war ich als Medizinalassistentin am Evangelischen Krankenhaus Regensburg tätig; während des Jahres 1964 bezog ich ein Stipendium zur Vorbereitung einer theologischen Forschungsaufgabe. Seit 1. Mai 1965 bin ich als Medizinalassistentin im Sanatorium Norderney der Landesversicherungsanstalt Westfalen tätig.

Fotodruck

Fotodruck

- W. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 1636 [15336] -